



Edgar Henriques Teixeira

Licenciado em Química Aplicada

Incorporação de monómeros fluorescentes baseados em cumarinas em moléculas poliméricas/ oligoméricas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Química Bioorgânica

Orientador: Paula Cristina de Sérgio Branco
Professora Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologias da
Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: António Jorge Dias Parola
Professor Associado, Faculdade de Ciências e Tecnologias da
Universidade Nova de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Ana Maria Ferreira da Costa Lourenço
Arguente: Prof. Doutora Krasimira Todorova Markova-Petrova
Vogal: Prof. Doutora Paula Cristina de Sérgio Branco



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro 2016



Edgar Henriques Teixeira

Licenciado em Química Aplicada

Incorporação de monómeros fluorescentes baseados em cumarinas em moléculas poliméricas/ oligoméricas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Química Bioorgânica

Orientador: Paula Cristina de Sérgio Branco
Professora Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologias da
Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: António Jorge Dias Parola
Professor Associado, Faculdade de Ciências e Tecnologias da
Universidade Nova de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Ana Maria Ferreira da Costa Lourenço
Arguente: Prof. Doutora Krasimira Todorova Markova-Petrova
Vogal: Prof. Doutora Paula Cristina de Sérgio Branco



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Outubro 2016

Direitos de cópia

Edgar Henriques Teixeira, *Copyright*

“A Faculdade de Ciências e Tecnologias e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que estiveram presentes durante a realização deste trabalho, pois sem elas nada disto seria possível.

Quero começar por agradecer aos meus orientadores, à Doutora Paula Branco e ao Doutor Jorge Parola por me terem dado oportunidade de trabalhar neste projeto. Foram pessoas impecáveis, tanto profissional como pessoalmente, e demonstraram ter muita paciência, boa disposição e interesse para que a concretização deste trabalho fosse possível. Demonstraram-se sempre disponíveis, dando ajuda e apoio sempre que possível, e posso dizer que foram pessoas chaves na concretização desta dissertação, pois mesmo quando já estávamos todos pelos cabelos com alguma reação ou purificação, tentavam sempre dar a volta à situação da melhor forma.

Também gostava de agradecer à Doutora Ana Lourenço, Doutora Luísa Ferreira e Doutora Manuela Pereira por todas as vezes que ajudaram a resolver algum problema, mesmo sem terem obrigação para tal, desde computadores e aparelhos que decidiam deixar de funcionar do nada a espetros de RMN que não pareciam ter qualquer resolução. Também não menos importantes, um grande obrigado ao Doutor César Laia e Doutor João Carlos Lima pela paciência e tempo disponibilizado para me ensinarem a trabalhar com espectralfluorímetro, assim como algumas dicas e explicações que foram essenciais para a realização dos espetros.

Gostaria de agradecer também aos laboratórios de análises e à rede de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da FCT-UNL por todos os serviços prestados. Um especial obrigado à Ana Teresa por se demonstrar uma pessoa bastante acessível e pela realização de todos os espetros de RMN.

Obrigado a todas as pessoas dos laboratórios 202 e 205, não irei dizer nomes pois são muitos e poderia eventualmente esquecer-me de alguém, mas quero que saibam que foram pessoas bastante importantes durante este ano letivo que passou. Agradeço por me terem de explicar algumas coisas vezes sem conta e por me aturarem mesmo quando estava com os azeites ou quando fazia algo de errado, sempre com calma e com vontade em ajudar, simpáticos, conversadores e amigos (exceto quando me faziam *facejacking*). A minha integração no laboratório foi bem mais fácil devido a todos vocês e sinto que cresci muito enquanto químico orgânico ao passar os dias no laboratório convosco. Mais uma vez obrigado a todos vocês.

Quero agradecer também a todos os meus amigos da faculdade e da residência por me terem aturado e ajuda a desanuviar a cabeça nos momentos mais stressantes, mesmo nos dias mais complicados. Sem vocês não conseguiria ter “sanidade mental” para conseguir continuar a escrever, e essas pausas a conversar ou a sair um pouco com vocês foram essenciais. Quero agradecer especialmente à Sara Purificação, não só por todas as vezes que me ouviu reclamar com a tese, mas por todos estes 5 anos que a conheço ter-me aturado e ajudado seja em que situação for, é uma pessoa cinco estrelas e de longe a melhor pessoa eu conheci na faculdade, um simples obrigado não chega.

Também quero agradecer aos meus amigos de fora da faculdade por todas as vezes que me apoiaram, me ouviram e saíram mesmo quando não lhes dava jeito. Um especial obrigado ao Rúben,

ao Tiago, ao Duarte, à Marta e à Joana porque após tantos anos ainda serem pessoas que sei que posso contar.

Por fim, agradeço à minha família com especial ênfase aos meus pais, irmã e avós por todos os sacrifícios e ajudas que me deram ao longo destes anos, e sei que sem eles não teria sido possível chegar onde cheguei e ser a pessoa que sou hoje, estarei eternamente agradecido.

Resumo

As cumarinas são uma grande família de compostos orgânicos constituídos pela união de um anel de benzeno e uma δ -lactona. Uma das suas características mais importante, a fluorescência, pode ser manipulada pela introdução de substituintes apropriados de modo a incrementar o conjunto de ligações π conjugadas. As 3-vinilcumarinas são uma classe de cumarinas ainda pouco exploradas. O grupo funcional vinilo na posição-3 apresenta-se como bastante promissor para um estudo de incorporação destes compostos em cadeias poliméricas. Assim o objetivo deste trabalho baseou-se na síntese de diversas 3-vinilcumarinas, para posterior aplicação na síntese co-polímeros.

A primeira parte deste trabalho consistiu na síntese das 3-vinilcumarinas, a qual baseia-se na reação entre derivados de salicilaldeído e o ácido 3-butenóico, havendo formação de um intermediário, o 2-formilfenil-3-butenato, o qual cicliza formando a 3-vinilcumarina. Foram sintetizados seis 3-vinilcumarinas com rendimentos moderados a altos. Ao longo do tempo também foram estudadas algumas vias alternativas para a síntese da 7-hidroxi-3-vinilcumarina, as quais foram pouco satisfatórias em comparação à primeira via descrita. Posteriormente foram introduzidas as 3-vinilcumarinas em co-polímeros de estireno, acrilato de metilo e de isopropilacrilamida, usando AIBN como iniciador de reações radicalares. Também se deu ênfase à síntese de 3-alilcumarinas. Este tipo de cumarinas quando incorporadas em co-polímeros seriam substratos interessantes para comparar com os co-polímeros de 3-vinilcumarinas, e desta forma estudar qual o efeito que teria nas propriedades dos co-polímeros a distância do cromóforo à cadeia polimérica. No entanto apesar de terem sido ensaiadas condições ácidas ou básicas nenhum produto correspondente à 3-alilcumarinas foi detetado ou isolado, a não ser o intermediário da reação o 2-formilfenil-4-pentenoato.

As cumarinas e co-polímeros sintetizados tiveram um intenso estudo elucidativo através de diversas técnicas, tais como ressonância magnética nuclear, espectroscopia de infravermelho, espectrometria de massa, espectrometria de absorção e espectrofotometria de emissão e excitação de ultravioleta. O estudo fotofísico das 3-vinilcumarinas mostrou tal como esperado o efeito batocrômico que este grupo vinilo na posição 3 origina sendo este efeito mais pronunciado em condições básicas no caso de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**). Quando integradas numa cadeia polimérica, as 3-vinilcumarinas perdem o grupo vinilo o que se reflete no espectro de absorção. No poliestireno derivatizado com a 7-hidroxycumarina o λ_{max} decresce de 346 para 328 nm quando se passa do monómero (**1f**) para o polímero. Este efeito também se verifica no máximo de emissão: 430 nm no monómero vs. 405 nm no polímero derivado do poliestireno. O mesmo foi observado no caso do poliacrilato de metilo derivatizado com (**1f**).

Para futuros trabalhos seria interessante investir na incorporação de 7-hidroxi-3-vinilcumarina em cadeias poliméricas biodegradáveis onde se inclui os polialquilcianoacrilatos. Também a derivatização do grupo hidroxilo na posição 7 com grupos lábeis que possam em condições básicas originar uma resposta fotofísica do polímero seria algo a explorar. Compostos promissores poderiam ser sujeitos a estudos biológicos de modo a uma possível aplicação para os co-polímeros sintetizados.

Palavras-chave: 3-vinilcumarinas, fluorescência, cromóforos orgânicos, co-polímeros, reações radicalares.

Abstract

The coumarins are a large family of organic compounds formed by the union of a benzene ring and a δ -lactone. One of most important characteristics, the fluorescence, can be tuned by the introduction of suitable substituents to increase the number of conjugated π bonds. The 3-vinylcoumarins are a less explored class of coumarins. The vinyl functional group at the 3-position appears as very promising for incorporation of these compounds into polymeric chains. So the aim of this study was the synthesis of various 3-vinylcoumarins for implementation in the synthesis of co-polymers from several types of monomers.

The first part of this work concerned the synthesis of 3-vinylcoumarins based on the reaction between derivatives of salicylaldehyde and 3-butenic acid, with formation of an intermediate, 2-formylphenyl-3-butenate, which cyclizes forming 3-vinylcoumarin. Six types of 3-vinylcoumarins were synthesized with moderate to high yields. Some alternative pathways for the synthesis of 7-hydroxy-3-vinylcoumarin were analysed but revealed unsatisfactory when compared with the first pathway above described. Subsequently, the 3-vinylcoumarins were introduced in co-polymers of styrene, methyl acrylate and *N*-isopropylacrylamide, using AIBN as initiator of radical polymerization reactions. The synthesis of 3-allylcoumarins was also attempted for subsequent co-polymer formation. This type of coumarins would give rise to copolymers with a different distance of the chromophore to the polymer chain that would be interesting to compare with those co-polymers of 3-vinylcoumarins. However, despite being tested acidic or basic conditions no product corresponding to the 3-allylcoumarins could be isolated; only the reaction intermediate 2-formylphenyl-4-pentenate was detected.

The coumarins and co-polymers synthesized were studied by various techniques such as nuclear magnetic resonance, infrared spectroscopy, mass spectrometry, UV-Vis absorption spectroscopy and emission spectrofluorimetry. The photophysical study of 3-vinylcoumarins showed as expected a bathochromic effect caused by the vinyl group at position 3, more pronounced under basic conditions in the case of 7-hydroxy-3-vinylcoumarin (**1f**). When integrated into a polymer chain, the 3-vinylcoumarins lose the vinyl group which is reflected in the absorption spectrum. In the polystyrene derivatized with 7-hydroxycoumarin decreases the λ_{max} from 346 to 328 nm when it passes from the monomer (**1f**) to the polymer. This effect is also observed in the maximum emission: 430 nm vs. the monomer 405 nm in the polymer derived from polystyrene. The same was observed in the case of methyl polyacrylate derivatized with (**1f**).

For further work it would be interesting to invest in the incorporation of 7-hydroxy-3-vinylcoumarin in biodegradable polymeric chains which includes the polyalkylcyanoacrylates. Also derivatization of the hydroxyl group in position 7 with labile groups under basic conditions could yield a polymer with a photophysical response to be explored. Promising compounds may be subjected to biological studies to a possible application for the synthesized copolymers.

Key words: 3-vinylcoumarins, fluorescence, organic chromophores, copolymers, radical reactions.

Índice de matérias

Agradecimentos	V
Resumo	VII
Abstract.....	IX
Índice de figuras.....	XIII
Índice de esquemas.....	XVI
Lista de Abreviaturas	XX
1. Introdução.....	1
1.1 Cumarinas.....	3
1.1.1 Importância e aplicações das cumarinas	3
1.1.2 Síntese de cumarinas.....	4
1.1.3 Síntese de 3-vinilcumarinas	5
1.2 Polímeros.....	7
1.2.1 A cumarina como monómero em reações de co-polimerização: importância e aplicações.....	9
2.1 Preâmbulo.....	15
2.2. Síntese e caracterização de 3-vinilcumarinas	16
2.3. Reação de proteção do grupo hidroxilo do 2,4-dihidroxibenzaldeído	25
2.4. Reações de proteção do grupo hidroxilo da 7-hidroxycumarina.....	27
2.5. Reações de bromação.....	29
2.6. Síntese da 7-benziloxi-3-vinilcumarina.....	34
2.7. Reação de hidrogenação	37
2.8. Síntese de 3-alilcumarinas	39
2.9. Síntese e caracterização de polímeros.....	42
2.10. Síntese e caracterização de co-polímeros de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas	46
2.11. Síntese e caracterização de co-polímeros de estireno com 3-vinilcumarinas	53
2.12. Síntese de co-polímero de <i>N</i> -isopropilacrilamida com 7-hidroxi-3-vinilcumarina	58
3. Conclusão e perspectivas futuras	63
4. Procedimento experimental	67
4.1 Preâmbulo	69
4.2. Método geral para a preparação de 3-vinilcumarinas	70
4.2.1. 3-vinilcumarina (1a):.....	70
4.2.2. 7-dietilamino-3-vinilcumarina (1b):	70
4.2.3. 7-metoxi-3-vinilcumarina (1c):	71
4.2.4. 6-nitro-3-vinilcumarina (1d):	71
4.2.5. 7- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-3-vinilcumarina (1e):.....	71
4.2.6. 7-hidroxi-3-vinilcumarina (1f):.....	71
4.3.1. 4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-2-hidroxibenzaldeído (4a):.....	72
4.4. Reações de proteção de 7-hidroxycumarina.....	72
4.4.1. 7-benziloxicumarina (5a):.....	72
4.4.2. 7-metoximetoxi-cumarina (5b):.....	73
4.4.3. 7-etoxicarboniloxicumarina (5c):.....	73

4.5.	Reações de bromação.....	74
4.5.1.	7-Benziloxi-3-bromocumarina (6a):.....	74
4.5.2.	3-bromo-7-hidroxycumarina (6b):.....	74
4.5.3.	3-bromo-7-etoxycarboniloxicumarina (6c):	75
4.6.	Síntese de 7-benziloxi-3-vinilcumarina.....	75
4.6.1.	7-benziloxi-3-vinilcumarina (7):.....	75
4.7.	Reação de hidrogenação.....	76
4.8.	Síntese de 3-alilcumarinas	76
4.8.1.	3-alilcumarina (10):.....	76
4.9.	Reações de polimerização	77
4.9.1.	Poliestireno (11a):.....	77
4.9.2.	Poliacrilato de metilo (11b):.....	77
4.9.3.	Poliacrilamida (11c):.....	78
4.9.4.	Poli-isopropilacrilamida (11d):.....	78
4.10.	Reações de co-polimerização.....	78
4.10.1	Co-polimerização de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (razão 5:1 em acetonitrilo).....	78
4.10.1.1	Co-polímero de acrilato de metilo com 3-vinilcumarina (12a):	78
4.10.1.2	Co-polímero de acrilato de metilo com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (12b):	79
4.10.1.3	Co-polímero de acrilato de metilo com 7-metoxi-3-vinilcumarina (12c):	79
4.10.2	Co-polimerização de estireno com 3-vinilcumarinas (razão 5:1) em acetonitrilo	80
4.10.2.1	Co-polímero de estireno com 3-vinilcumarina (13a):.....	80
4.10.2.2	Co-Polímero de estireno com 7-dietilamina-3-vinilcumarina (13b):.....	80
4.10.2.3	Co-polímero de estireno com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (13c):	80
4.10.2.4	Co-polímero de estireno com 7-metoxi-3-vinilcumarina (13d):.....	81
4.10.3	Co-polimerização de isopropilacrilamida com 3-vinilcumarinas (razão 5:1) em dioxano	81
4.10.3.1	Co-polímero de isopropilacrilamida com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (14a):	81
5.	Referências.....	83

Índice de figuras

Figura 1. 1 - Estrutura base da cumarina, a mais simples da sua família.....	3
Figura 1. 2 - Estrutura química da varfarina.....	3
Figura 1.3 – Estrutura química do poli acrilato de metilo (esquerda), poli estireno (centro) e poli isopropilacrilamida (direita) em que n representa o número de monómeros da cadeia.	7
Figura 1.4 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Jia.....	9
Figura 1.5 - Cross-linking entre cadeias do co polímero sintetizado por Huyck devido à dimerização da cumarina.	10
Figura 1.6 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Fawcett. Ocorre dimerização da cumarina pela posição 3 e 4, de modo a formar o co-polímero cross-linking.	11
Figura 1.7- Estrutura linear dos co-polímeros sintetizados por Schraub, em que n representa o número de monómeros e X=H, F, Cl, Br	11
Figura 1.8 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Wang, em que n é o número de monómeros de pirrolidona e m o número de monómeros de cumarina.....	12
Figura 2. 1 - Numeração dos átomos da estrutura geral das 3-vinilcumarinas.	18
Figura 2.2 - Espectro de absorção no ultravioleta das cumarinas 1a, 1b, 1c e 1f ($1,49\text{E}^{-5}\text{M}$ para o composto 1f) em etanol (com exceção da cumarina 1d ($6,45\text{E}^{-4}\text{M}$) que foi feito em acetonitrilo). $\lambda_{1a\text{ exc}}=307\text{nm}$ $\lambda_{1b\text{ exc}}=346\text{nm}$ $\lambda_{1c\text{ exc}}=343\text{nm}$ $\lambda_{1d\text{ exc}}=271\text{nm}$ $\lambda_{1f\text{ exc}}=341\text{nm}$	22
Figura 2.3 - Espectros de absorção da 7-hidroxycumarina (7OH) (com concentrações de $4,01\text{E}^{-5}\text{M}$ e $5,01\text{E}^{-5}\text{M}$ em etanol e NaOH, respetivamente) e da 7-hidroxi-3-vinilcumarina (7OH3V – 1f) (com concentrações de $1,49\text{E}^{-5}\text{M}$ e $4,26\text{E}^{-5}\text{M}$ em etanol e NaOH, respetivamente).....	23
Figura 2.4 - Espectros de emissão e de excitação do composto (1f) em condições neutras e básicas.	23
Figura 2.5- Espectros de emissão e de excitação a 7-hidroxycumarina em condições neutras e básicas.	24
Figura 2. 6 - Ampliação do espectro de ^1H -RMN do composto 4a. A estrutura e setas vermelhas correspondem ao composto 4a e a estrutura e setas azuis ao outro composto formado.....	26
Figura 2. 7- Comparação entre os espectros de ^1H -RMN dos compostos 5a (baixo) e 6a (cima).	31
Figura 2. 8 - Representação da 7-hidroxycumarina com indicação dos possíveis locais de bromação.....	33
Figura 2. 9 - Comparação dos espectros de ^1H -RMN do composto 6a (cima) e do composto 7 (baixo).....	36
Figura 2. 10 - Identificação dos composto 8a e 8b no espectro de massa realizado ao crude da reação.....	38
Figura 2.11 - Espectro de ^1H -RMN do composto 11a com estrutura do composto e respetiva indicação dos protões do espectro.....	43
Figura 2. 12 - Espectro de massa do composto 11a realizado em dinatrol+prata com as respetivas diferenças de massa entre os diversos polimeros.....	44
Figura 2.13 - Ampliação do espectro IV do composto 12a com as respetivas atribuições.....	46

Figura 2.14 - Espectro de ^1H -RMN do composto 12a.....	47
Figura 2.15 - Espectro de ^1H -RMN do composto (12b).	48
Figura 2.16 – Espectro de MALDI do composto 12b com representação do polímero de m/z de 1531 u.m.a.....	48
Figura 2.17 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto 12b em condições neutras a) e b) básicas.....	50
Figura 2.18 - Espectro de MALDI do composto 12c com representação do polímero de m/z de 1142 u.m.a.....	51
Figura 2.19 – Espectro de massa do composto 13a realizado em ditranol+prata com as respectivas diferenças de massa entre os diversos polímeros e representação do polímero de m/z de 1285 u.m.a.....	54
Figura 2.20 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto 13c em condições a) neutras e b) básicas.....	56
Figura 2.21 - Espectro IV do composto 14a com as respectivas atribuições.....	59
Figura 2.22 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto 14a em condições a) neutras e b) básicas.....	60
Figura 2.23 - Espectro de ESI-MS do composto 14a com representação do polímero de m/z de 981 u.m.a.....	61

Índice de esquemas

Esquema 1.1 – Reação de preparação de cumarinas através da reação de Perkin.	4
Esquema 1.2 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Pechmann.	4
Esquema 1.3 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Knoevenagel.	4
Esquema 1.4 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Wittig.	5
Esquema 1.5 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Kostanecki- Robinson.	5
Esquema 1.6 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Reformatsky.	5
Esquema 1.7 - Esquema com as condições reacionais utilizadas por Minami et al. para a primeira síntese da 3-vinilcumarina.	6
Esquema 1.8 - Esquema reacional para a preparação da 3-vinilcumarina descrita por Wojtasiewicz et al.	6
Esquema 1.9 - Esquema reacional para a preparação da 3-vinilcumarina descrito por Gordo et al.	7
Esquema 1.10 - Condições necessárias para a formação de radicais da molécula de AIBN.	8
Esquema 1.11 - Mecanismo reacional geral de uma reação radicalar de adição, utilizando como exemplo a síntese do poli estireno.	8
Esquema 1.12 - Condições experimentais utilizadas por Venkatezan para a síntese de um co- polímero, em que m é o número de monómeros de 7-metacrilato-4-metilcumarina e n o número de monómeros de butoxietil metacrilato.	10
 Esquema 2.1 - Mecanismo para a formação de 3-vinilcumarinas (compostos 1a-f).	16
Esquema 2.2- Reação Diels-Alder que ocorre no composto 1b, levando à formação do seu dímero 3.	17
Esquema 2.3 - Mecanismo para a formação do 4-tert-butildimetilsililoxisalicilaldeído (4a).	25
Esquema 2.4 - Mecanismo das reações desenvolvidas para a proteção do grupo hidroxilo da 7- hidroxicumarina com a utilização de NaH.	27
Esquema 2. 5 - Mecanismo da reação de bromação da cumarina 5a com formação do composto 6a pelo método descrito por Martins et al.	30
Esquema 2. 6 - Mecanismo de formação de bromo molecular através da N-bromosuccinamida e acetato de amônia proposto por Tanemura et al.	32
Esquema 2.7 - Ciclo reacional da reação de Suzuki utilizada para a síntese do composto 7.	35
Esquema 2.8 - Mecanismo de desproteção do grupo benzilo do composto 6a utilizando uma hidrogenação catalítica, dando origem ao composto 6b.	37
Esquema 2. 9 - Mecanismo de formação de 3-alilcumarinas (9).	40
Esquema 2.10 - Estruturas de ressonância do ácido 3-butenóico (cima) e do ácido 4- pentenóico (baixo).	41

Índice de tabelas

Tabela 2.1 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN, ^{13}C -RMN, UV, ESI-MS) das 3-vinilcumarinas sintetizadas (1a-f).....	20
Tabela 2.2- Valores dos máximos de absorção, emissão e desvios de Stokes da 7-hidroxycumarina e 3-vinil-7-hidroxycumarina em condições de pH neutras e básicas.	24
Tabela 2.3 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN, ^{13}C -RMN) e rendimento do composto 4a.....	27
Tabela 2.4 - Condições experimentais, rendimentos e dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN, ^{13}C -RMN) obtidos nas reações de proteção da 7-hidroxycumarina (compostos 5a-c).....	29
Tabela 2.5 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN) obtidos na reação de bromação para obtenção do composto 6a segundo o procedimento descrito Martins et al. ^[67]	31
Tabela 2.6 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN) obtidos na reação de bromação com bromo para obtenção do composto 6c.....	33
Tabela 2.7 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do composto 7 obtido na reação de Suzuki descrita por Martins et al.....	37
Tabela 2.8 - Dados espectroscópicos (^1H -RMN e GC-MS) dos compostos obtidos na reação de desproteção de 6a.....	39
Tabela 2.9 - Dados espectroscópicos (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do composto 10.....	41
Tabela 2.10 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, M_w , M_n e polidispersividade) e tempos de reação dos polímeros sintetizados (11a-d).....	45
Tabela 2.11 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto 12b em condições neutras e básicas.	50
Tabela 2.12 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN, UV e ESI-MS) e tempos de reação dos co-polímeros sintetizados de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (12a-c).....	52
Tabela 2.13 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto 13c em pH neutro e básico.....	56
Tabela 2.14 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e UV) e tempos de reação dos co-polímeros sintetizados de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (13a-d).....	58
Tabela 2.15 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto 14a em pH neutro e básico.....	61
Tabela 2. 16 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN e UV) do co-polímero de 14a sintetizado. .	62
 Tabela 4.1 - Condições experimentais utilizadas na síntese da 3-alilcumarina.....	 77

Lista de Abreviaturas

Ac	Acetato
ACN	Acetonitrilo
AIBN	Azobisisobutironitrila
APS	Persulfato de amônia
Bn	Benzilo
c.c.	Coluna cromatográfica
c.c.d.	Cromatografia de camada delgada
^{13}C -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
d	Duplete
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
dd	Duplo duplete
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNP	2,4-Dinitrofenilhidrazina
ϵ	Coeficiente de extinção molar
eq	Equivalente
ESI-MS	<i>Electrospray mass spectrometry</i>
GC-MS	<i>Gas chromatography-mass spectroscopy</i>
η	Hora
^1H -RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
Hz	Hertz
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
IV	Infravermelho
LDA	Di-isopropilamida de lítio
m	Multiplete
MALDI	Matrix-assisted laser desorption/ionization
Me	Metilo
M_n	Massa molar média em número
MOM	Éter metoximetílico
M_w	Massa molar média em peso
h	Rendimento
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
p.f.	Ponto de fusão

PD	Polidispersividade
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
R _f	Fator de retenção
R _T	Tempo de retenção
s	Singuleto
t	Tripleto
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano
TEMED	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilenodiamina
THF	Tetrahidrofurano
u.a.	Unidade arbitrária
u.m.a.	Unidade de massa atômica
UV	Ultravioleta
ν_{max}	Frequência máxima
λ_{max}	Comprimento de onda máximo

1. Introdução

1.1 Cumarinas

A cumarina foi pela primeira vez isolada em 1820 a partir do fruto do cumaru (*Dipteryx odorata*)^[1]. A sua estrutura base é constituída por uma δ -lactona e por um anel benzeno fundido no que se designa por benzo- α -pirona (Figura 1.1) sendo que a sua via biossintética deriva do ácido cinâmico. Ao jogar com os grupos substituintes, sejam eles eletrodadores ou eletroatratores, consegue-se alterar as propriedades fotofísicas e fotoquímicas da cumarina, especialmente se estes grupos possuírem heteroátomos tais como oxigénio e azoto, aumentando assim o sistema π conjugado^[2] ^[3], o que torna as cumarinas em substratos com elevado potencial nomeadamente como cromóforos orgânicos.

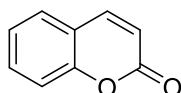


Figura 1. 1 - Estrutura base da cumarina, a mais simples da sua família.

1.1.1 Importância e aplicações das cumarinas

As cumarinas ocorrem naturalmente como metabolitos secundários em diversas famílias de plantas^[4], e estão bastante ligadas ao nosso dia-a-dia, como por exemplo em cosméticos^[5] e na nossa alimentação^[6], mas principalmente no uso de medicamentos devido às suas propriedades farmacológicas^[7]. A associação de cumarinas de origem vegetal com várias espécies animais e outros organismos ao longo dos tempos pode ser responsável pela extraordinária gama de actividades bioquímicas e farmacológicas destes produtos químicos em sistemas biológicos^[8], levando a que muitos derivados sejam amplamente utilizados como fármacos naturais^[9], e novos derivados sejam sintetizados de forma a tornar ainda mais eficiente a sua ação.

As cumarinas possuem diversos tipos de aplicações farmacêuticas, desde antibióticos^[10] ^[11], a antivirais^[12] ^[13], anticancerígenos^[14] ^[15], anti inflamatório^[16] ^[17], antioxidante^[18] ^[19], anticoagulante^[20] ^[21] e inibidor de enzimas^[22] ^[23]. Um dos anticoagulantes mais utilizados nos tempos que correm é a varfarina (Figura 1.2), a qual tem como estrutura base uma cumarina substituída na posição 3 e 4, e que é vendida comercialmente como Varfine®, e inibe o ciclo da vitamina K evitando assim a coagulação do sangue^[24], e a ocorrência de acidentes vasculares cerebrais.

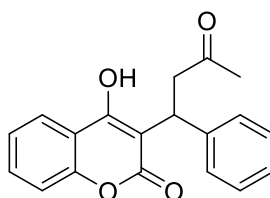
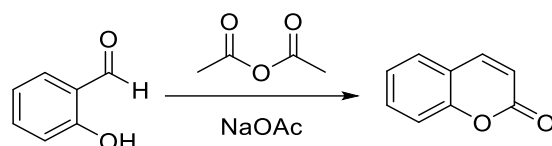


Figura 1. 2 - Estrutura química da varfarina.

Para além de aplicações quase inúmeras ao nível farmacêutico, as cumarinas devido à sua fluorescência, são largamente utilizadas como cromóforos orgânicos devido ao seu elevado rendimento quântico de emissão^[25]. Têm diversas aplicações tais como em dispositivos optoelectrónicos^[26] ^[27], sensores de iões^[28] e de temperatura^[29], e um elevado potencial em painéis solares, sendo utilizadas como corantes fotossensíveis^[30].

1.1.2 Síntese de cumarinas

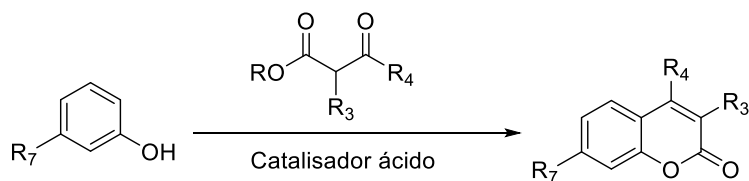
A cumarina foi pela primeira vez sintetizada por William Perkin em 1868^[1] numa reação de condensação aldólica entre o salicilaldeído e o anidrido acético na presença de uma base conjugada de um ácido, por exemplo acetato de sódio (Esquema 1.1)^[31].



Esquema 1.1 – Reação de preparação de cumarinas através da reação de Perkin.

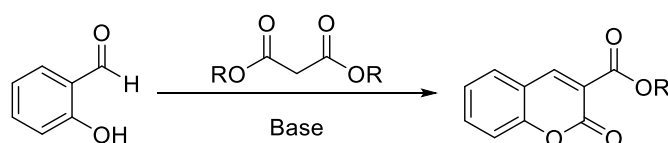
Muitas outras vias sintéticas foram desde essa altura desenvolvidas de forma a obter diversos tipos de cumarina.

Na reação de Pechmann as cumarinas são obtidas através da condensação de fenóis com β -cetoésteres na presença de um catalisador ácido (Esquema 1.2), como por exemplo ácido sulfúrico, e é uma via de síntese bastante utilizada para obter derivados da cumarina que se encontram naturalmente em algumas plantas^[32].



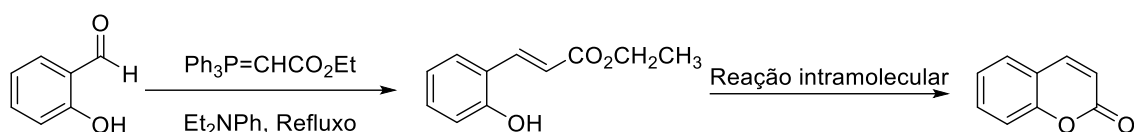
Esquema 1.2 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Pechmann.

Um outro tipo de reação para a síntese de cumarina é a reação de Knoevenagel, na qual há condensação de um salicilaldeído com um malonato, na presença de uma amina como base (Esquema 1.3)^[33]. Esta reação tem vindo a sofrer diversas modificações, de modo a melhorar a sua eficiência, e também de modo a torna-la mais versátil para obter outro tipo de produtos^[34] ^[35].



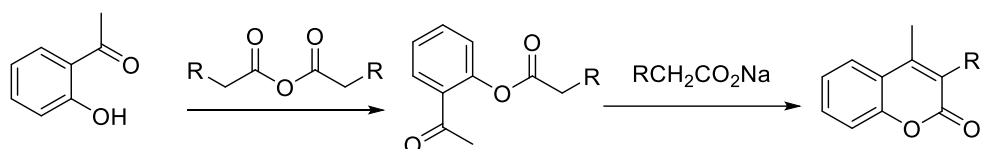
Esquema 1.3 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Knoevenagel.

A reação de Wittig de modo a formar a cumarina baseia-se na reação de um íleto de fósforo com o grupo carbonilo do aldeído, formando assim um intermediário que através de uma reação de ciclização intramolecular forma a cumarina (Esquema 1.4)^[36].



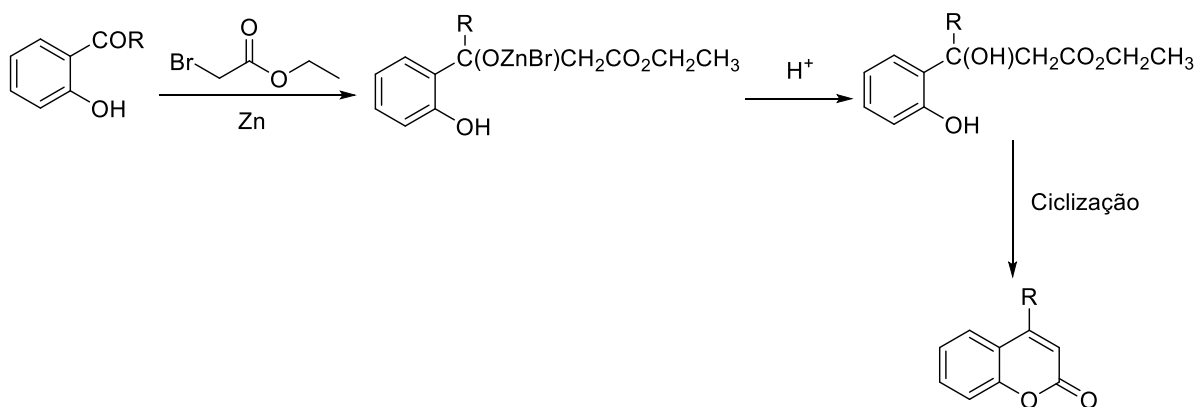
Esquema 1.4 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Wittig.

Uma reação bastante utilizada para a formação de cumarinas substituídas na posição 3 e 4 é a reação de Kostanecki-Robinson. Nesta reação ocorre acilação de uma *orto*-hidroxiarilcetona com um anidrido de um ácido alifático. Posteriormente, devido à presença de uma base conjugada do correspondente ácido, ocorre ciclização, formando assim a cumarina substituída (Esquema 1.5)^[37].



Esquema 1.5 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Kostanecki-Robinson.

Por último a reação de Reformatsky, uma reação na qual há condensação de aldeídos ou de cetonas com organozincos derivados de α -haloésteres de modo a obter β -hidroxiésteres, os quais ciclizam intramolecularmente, formando cumarinas substituída na posição 4 (Esquema 1.6). Fall *et al.* utilizou esta via de síntese para obter derivados da 4-ciclohexil-hidroxycumarina^[38].

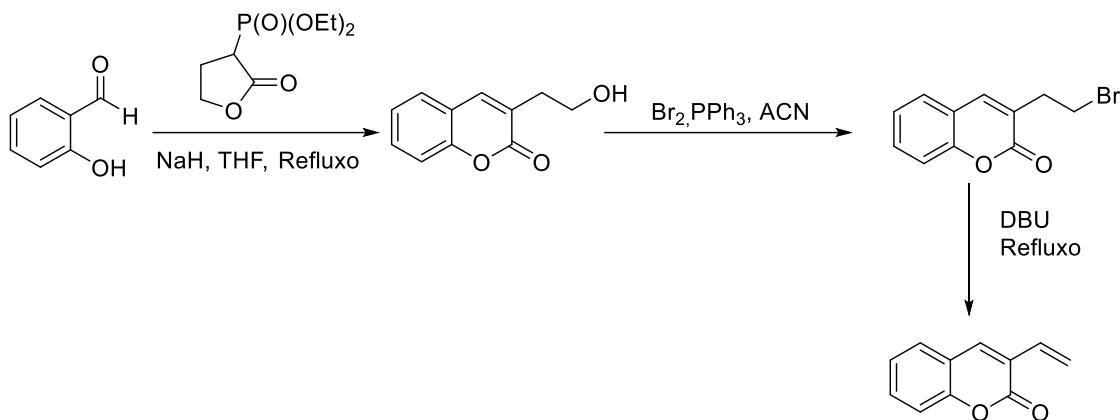


Esquema 1.6 - Reação de preparação de cumarinas através da reação de Reformatsky.

1.1.3 Síntese de 3-vinilcumarinas

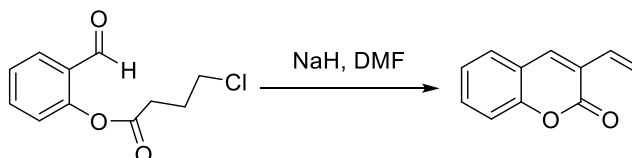
As 3-vinilcumarinas são estruturas pouco estudadas, no entanto com um enorme potencial, não só devido ao efeito “*pull and push*” do sistema π -conjugado como também pelo grupo vinilo poder ser um substrato para um vasto leque de reações.

Em 1991 Minami *et al.* sintetizou pela primeira vez a 3-vinilcumarina através de uma síntese com quatro passos reacionais. Utilizando como reagente de partida o salicilaldeído, e realizando uma reação de Horner-Emmons envolvendo um carbanião de uma α -fosfona γ -lactona obtiveram uma 3-(2-hidroxietil) cumarina. Através de uma reação de bromação deste intermediário, obtiveram a 3-(2-bromoetil) cumarina, a qual converteram a 3-vinilcumarina numa reação de eliminação com DBU a refluxo (Esquema 1.7)^[39].



Esquema 1.7 - Esquema com as condições reacionais utilizadas por Minami *et al.* para a primeira síntese da 3-vinilcumarina^[39].

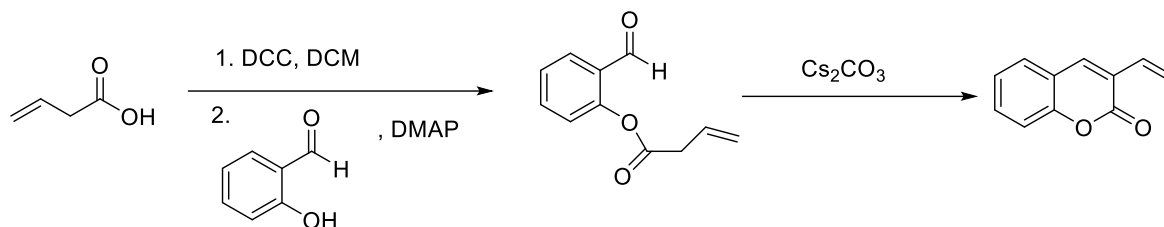
Mais recentemente, Wojtasiewicz *et al.* sintetizou acidentalmente a 3-vinilcumarina como descrito no Esquema 1.8, no entanto com um rendimento de 14%, e visto que o objetivo da síntese seria a síntese de um derivado do THF, apenas houve identificação do composto^[40].



Esquema 1.8 - Esquema reacional para a preparação da 3-vinilcumarina descrita por Wojtasiewicz *et al.*^[40].

A síntese descrita no Esquema 1.7 possuía muitos passos, o que baixava bastante o rendimento geral (56%). Acrescia a isto a formação do produto lateral resultante da cicloadição [4+2] em quantidade significativa. Esta síntese apresentava-se assim demorada e dispendiosa, não sendo rentável para obter grandes quantidades de produto.

Num procedimento recente Gordo *et al.* descrevem a síntese de 3-vinilcumarina a partir do salicilaldeído ou derivados e o ácido 3-butenóico obtendo-se rendimentos moderados a elevados. O primeiro passo da reação consiste na ativação do ácido 3-butenóico com diciclohexilcarbodiimida (DCC). Após aproximadamente uma hora a reagir, é adicionado 4-dimetilamino piridina (DMAP) em quantidade catalítica e o salicilaldeído, havendo formação do derivado acilado intermediário em poucas horas. Este composto intermediário após tratamento com base, mais concretamente o carbonato de cézio, sofre ciclização intramolecular com formação da 3-vinilcumarina final (Esquema 1.9)^[41].



Esquema 1.9 - Esquema reacional para a preparação da 3-vinilcumarina descrito por Gordo *et al*^[41].

1.2 Polímeros

Um polímero é uma molécula constituída por diversas unidades que se repetem, unidades essas que se designam por monómeros. Na Figura 1.3 estão alguns exemplos de polímeros. No caso de possuir dois ou mais monómeros diferentes denomina-se por co-polímero. Esta repetição de um certo monómero denomina-se como grau de polimerização, e pode variar de polímero para polímero.

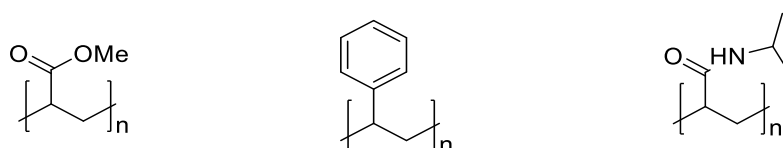
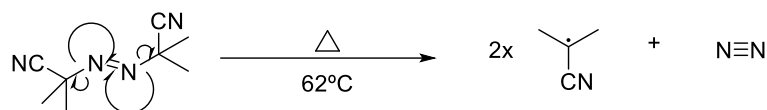


Figura 1.3 – Estrutura química do poli acrilato de metilo (esquerda), poli estireno (centro) e poli isopropilacrilamida (direita) em que n representa o número de monómeros da cadeia.

O primeiro polímero a ser utilizado foi a borracha natural, isolado da *Hevea brasiliensis*, a qual é constituída por cadeias longas de monómeros de isopropeno, assim como algumas biomoléculas^[42]. No entanto ao longo dos anos mais polímeros foram descobertos, e muito outros foram sintetizados e têm-se tornado comuns e indispensáveis no nosso dia-a-dia, desde tigelas e objetos que se utilizam em casa, a aplicações em transportes e até mesmo em aplicativos biomédicos^[43].

A utilização de reações radiculares em polymerizações de acrilatos ou estireno é especialmente efetiva, pois os radicais formados nestes grupos são bastante estáveis devido à conjugação destes com o grupo carbonilo e com o anel aromático do monómero, respetivamente.

Existem vários tipos de iniciadores de radicais ($R\cdot$) que podem desencadear uma reação de polymerização, no entanto alguns são mais comuns de utilizar, tendo sempre em conta o solvente que se utiliza e o substrato. Para a síntese de compostos que possuem um grupo vinilo, como o estireno e os acrilatos, é comum a utilização de azobisisobutironitrilo (AIBN), um composto branco e sólido, solúvel em compostos orgânicos e insolúvel em água, o qual dá origem a dois radicais livres a partir de 62°C^[45] por clivagem homolítica de duas das suas ligações e libertação de uma molécula de azoto (Esquema 1.10). Jordão *et al.* também sintetizou polímeros e co-polímeros de *N*-isopropilacrilamida através do uso de AIBN^[47], no entanto as condições de síntese e o solvente utilizado pode ser alterado de modo a obter melhores resultados, consoantes os monómeros utilizados. Em casos em que o substrato é bastante solúvel em água, como por exemplo a acrilamida, não se pode utilizar um iniciador como o AIBN, pois este não é solúvel em água, e como tal utiliza-se por exemplo o persulfato de amónia, juntamente com o TEMED^[48].

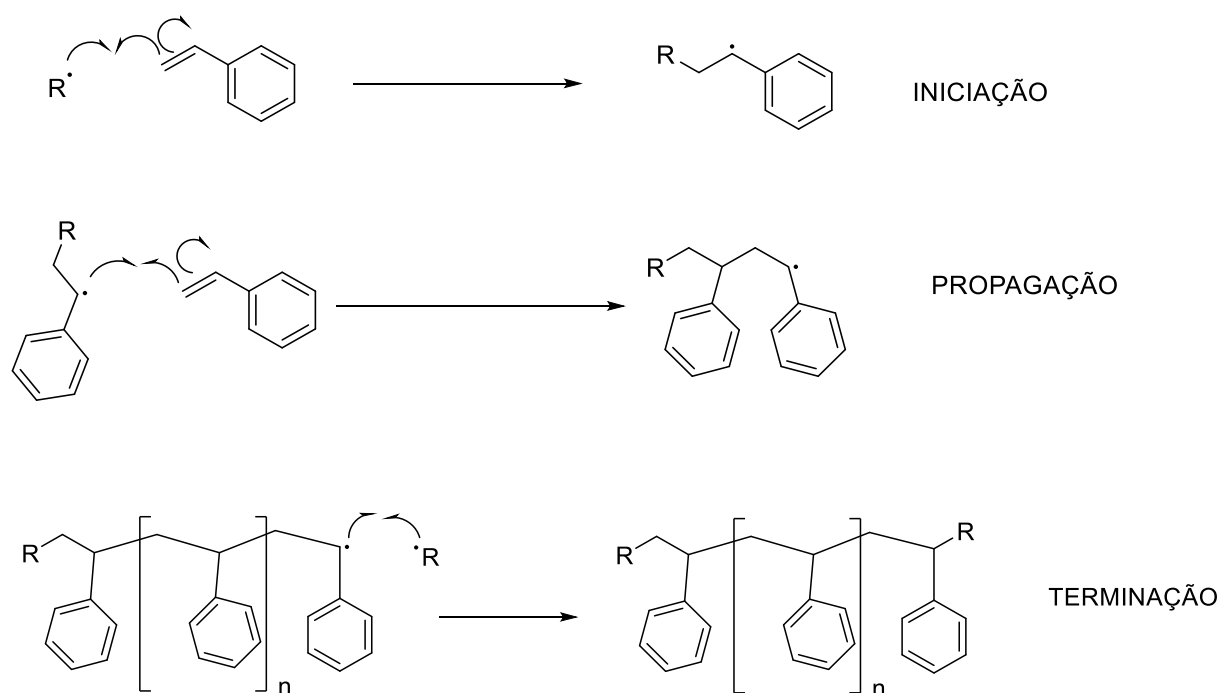


Esquema 1.10 - Condições necessárias para a formação de radicais da molécula de AIBN.

Existem outras classes de iniciadores de radicais, como por exemplo os peróxidos^[49]. Sistemas envolvendo complexos metálicos^[50] ou compostos halogenados^[51] são menos utilizados.

Mais concretamente aos mecanismos de polimerização existe a polimerização por condensação e a polimerização por adição. Por condensação há reação entre moléculas através de grupos funcionais, havendo perda de uma pequena molécula, e deste modo fazendo com que a unidade estrutural da cadeia difira da estrutura do monómero utilizado, ao contrário da polimerização por adição, na qual os monómeros são idênticos à unidade estrutural, devido à reação através de grupos insaturados, como alcenos, não havendo eliminação de nenhuma molécula^[52].

No entanto, há um outro fator a considerar quando se fala na estrutura de um polímero. Quando apenas existe um monómero, o qual possui apenas um local possível de reação obtém-se polímeros lineares, como está representado no Esquema 1.11. No entanto, pode-se obter polímeros *cross-linking*, utilizando um agente de *cross-linking*, como por exemplo a N,N'-metilenobisacrilamida^[53]. Mesmo que se utilize os mesmos monómeros, os polímeros *cross-linking* terão propriedades completamente diferentes dos polímeros de cadeia linear, no entanto o mecanismo de reação poderá ser idêntico caso o agente e o monómero tenham semelhanças estruturais.



Esquema 1.11 - Mecanismo reacional geral de uma reação radicalar de adição, utilizando como exemplo a síntese do poli estireno.

1.2.1 A cumarina como monómero em reações de co-polimerização: importância e aplicações

A fraca solubilidade das cumarinas na água confere-lhe elevada especificidade, para além de uma grande bioatividade, sendo deste modo uma molécula com um enorme potencial na área farmacêutica^[54], e também como já referido, a sua fluorescência torna-as em potenciais cromóforos, levando a que o desenvolvimento de métodos para a síntese de diferentes derivados continue a ser hoje em dia uma área de grande aposta na investigação. Devido a esta característica, muitos cientistas tiveram interesse em utilizar a cumarina como monómero em reações de co-polimerização, uma vez que iria levar a formação de diversos polímeros com diferentes propriedades físico-químicas bem como com diferentes aplicabilidades.

Tal como referido no capítulo anterior uma das formas mais eficientes de realizar polimerizações envolvendo substratos vinil é através de reações com um iniciador de radicais. Diversos cientistas conseguiram criar co-polímeros sendo a cumarina um dos monómeros, no entanto cada cumarina terá uma certa reatividade, pelo que por vezes será necessário alterar as condições experimentais de modo a tornar a reação possível^[54-55].

Um interessante ponto de estudo será utilizar monómeros que alteram as suas propriedades físico-químicas aquando de alguma alteração do meio envolvente, por exemplo do pH. Diversos estudos comprovam que certos derivados de cumarinas possuem comportamentos distintos em condições ácidas e básicas, o que se pode tornar um monómero com bastante potencial quando adicionado a um polímero^[56].

Um importante estudo da alteração de comportamento consoante a alteração de pH de co-polímeros de cumarina foi feito por Jia *et al.*, o qual sintetizou um co-polímero com um monómero derivado da 7-hidroxycumarina (Figura 1.4), o qual foi irradiado com luz ultravioleta na presença de um fármaco, fazendo com que o fármaco fique aprisionado numa micela aquando da *cross-linking* entre dois monómeros de cumarina. Quando as micelas foram submetidas a pH ácido, há *de-cross-linking* das cumarinas, havendo libertação do fármaco^[57].

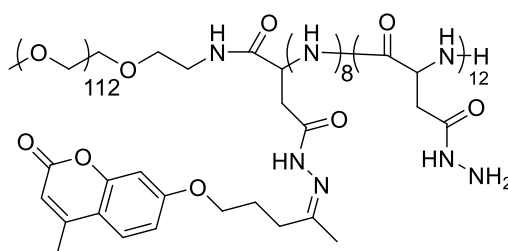
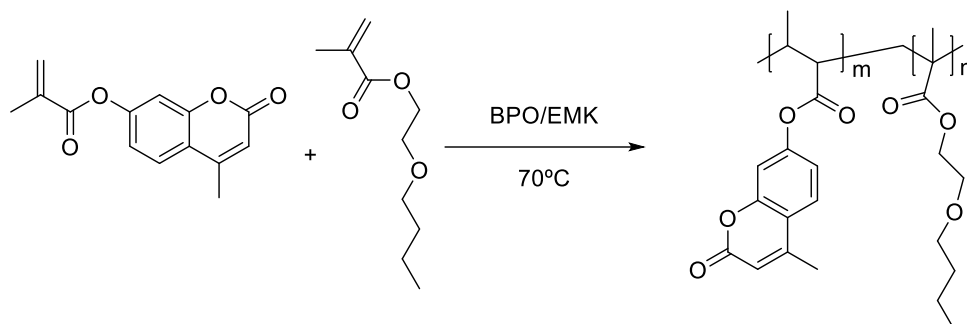


Figura 1.4 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Jia^[57].

Venkatezan *et al.* sintetizou um co-polímero de butoxietil metacrilato com a 7-metacrilato-4-metilcumarina (Esquema 1.12), constatando que este possuía uma forte atividade antibacteriana contra diversos agentes patogénicos, quanto maior fosse a razão entre a cumarina e o butoxietil metacrilato. Além disso foi estudado pelo mesmo autor o potencial farmacêutico destes compostos verificando-se que o uso deste tipo de co-polímeros antimicrobianos oferece uma maior eficácia e um menor impacto ambiental em comparação aos agentes antimicrobianos atuais^[58].



Esquema 1.12 - Condições experimentais utilizadas por Venkatezan para a síntese de um co-polímero, em que m é o número de monómeros de 7-metacrilato-4-metilcumarina e n o número de monómeros de butoxietil metacrilato^[58].

Uma das vantagens de utilização de monómeros de cumarina é o facto de estas alterarem as propriedades físicas dos polímeros onde estão impregnadas. Por exemplo tornar co-polímeros de cadeia linear em co-polímeros *cross-linking* utilizando fotodimerização, que consiste numa reação de cicloadição ($2\pi+2\pi$) aquando da irradiação de luz ultravioleta-A (320-400nm). Huyck *et al.* sintetizou co-polímeros de n-butilacrilato com 2-hidroxietilacrilato, procedendo de seguida a uma modificação do co-polímero, ao fazer reagir os grupos hidroxilo com a 7-clorocarbonilmetoxycumarina. Após irradiação de luz ultravioleta as cumarinas dimerizaram, criando um co-polímero *cross-linking* (Figura 1.5) ^[59].

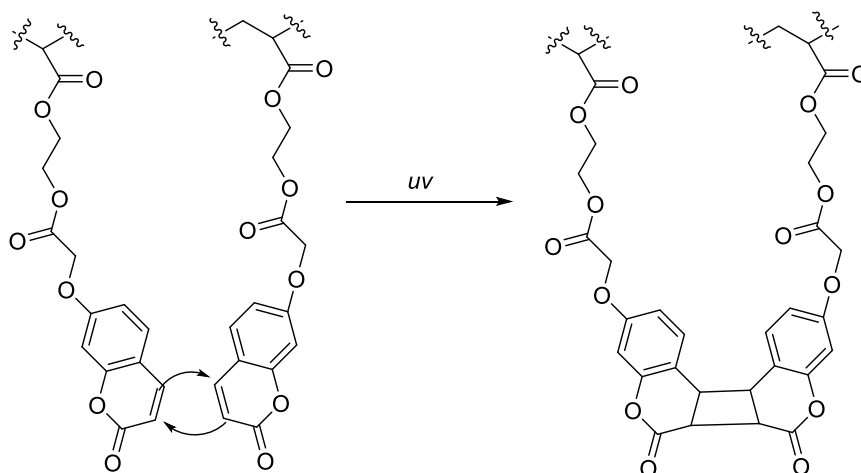


Figura 1.5 - *Cross-linking* entre cadeias do co polímero sintetizado por Huyck devido à dimerização da cumarina^[59].

Outro co-polímero do género foi sintetizado por Fawcett *et al.* utilizando um derivado da 7-hidroxycumarina como um dos monómeros para a síntese de um co-polímero de silicone (Figura1.6).

Neste estudo verificou-se que este tipo de co-polímero linear possuía características melhores e diferentes da cadeia linear de silicone, como além disso possuía propriedades físicas semelhantes a um polímero de silicone *cross-linking* devido à dimerização da própria cumarina através de *cross-linking* fotoinduzido, havendo assim *cross-linking* entre as próprias cadeias do polímero ^[60].

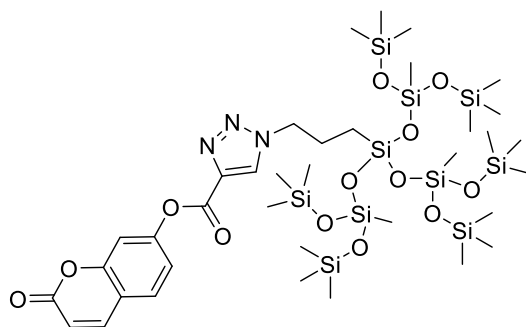


Figura 1.6 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Fawcett. Ocorre dimerização da cumarina pela posição 3 e 4, de modo a formar o co-polímero *cross-linking*^[60].

Outros estudos relevam que polímeros possuindo monómeros de cumarina também são mais estáveis termicamente, o que é um ponto positivo em relação aos polímeros convencionais ^[61].

O facto de as cumarinas serem moléculas com um grande potencial para serem cromóforos torna-as ideais para ajustar as suas propriedades óticas através do uso de luz. Schraub *et al.* conduziu estudos da introdução de derivados da 7-hidroxycumarina em co-polímeros (Figura 1.7) para fins oftalmológicos, como por exemplo para a recuperação quase total da visão após a cirurgia habitual às cataratas, criando co-polímeros *cross-linking* que poderiam ser utilizados como lentes intraoculares^[62] ^[63].

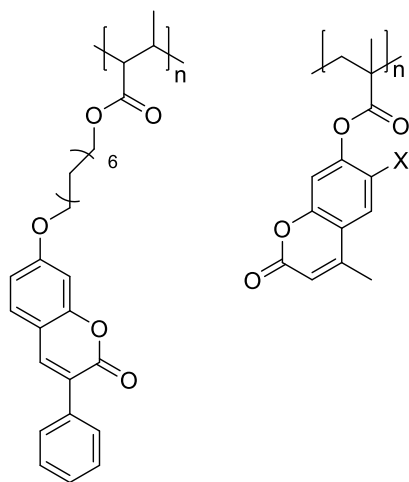


Figura 1.7- Estrutura linear dos co-polímeros sintetizados por Schraub, em que n representa o número de monómeros e $X=H, F, Cl, Br$ ^[62]^[63].

Diversas cumarinas são sensíveis a mudanças de pH, verificando-se uma mudança de fluorescência, podendo assim funcionar como sensores. Wang *et al.* sintetizou um co-polímero de um derivado da 7-hidroxycumarina com vinilpirrolidona (Figura 1.8) capaz de detetar mudanças de pH.

Verificou ainda que este derivado de cumarina era capaz de realizar transferência de próton induzida, uma condição na qual um elétron excitado é transferido da espécie doadora para a recetora. Devido a este fenómeno, este co-polímero alterava a sua fluorescência quando na presença de certos iões metálicos, no caso em concreto, do catião de níquel^[64].

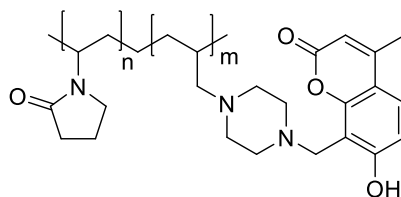


Figura 1.8 - Estrutura do co-polímero sintetizado por Wang, em que n é o número de monómeros de pirrolidona e m o número de monómeros de cumarina^[64].

A síntese de co-polímeros de cumarinas com a *N*-isopropilacrilamida, embora seja uma área ainda pouco explorada, é bastante promissora. Estes polímeros e co-polímeros apresentam uma mudança estrutura e de propriedades físicas a 32°C, uma temperatura baixa e bastante semelhante à temperatura corporal humana, assim como também são sensíveis à mudança de pH, sendo ideais para serem aplicados em substratos como meios de cultura, sistemas de separação e *drug delivers*^[65] [47]^[66]. As 3-vinilcumarinas, nunca foram até ao momento utilizadas como monómeros na preparação de polímeros. Estas ao serem introduzidas no co-polímero, perdem apenas parte do sistema o sistema π -conjugado, correspondente ao grupo vinilo, pois a reação irá ocorrer pelo mesmo. Isto torna este tipo de cumarinas um cromóforo com bastante potencial, pois irá continuar a manter algumas das características do esqueleto base da cumarina.

1. Apresentação e discussão de resultados

2.1 Preâmbulo

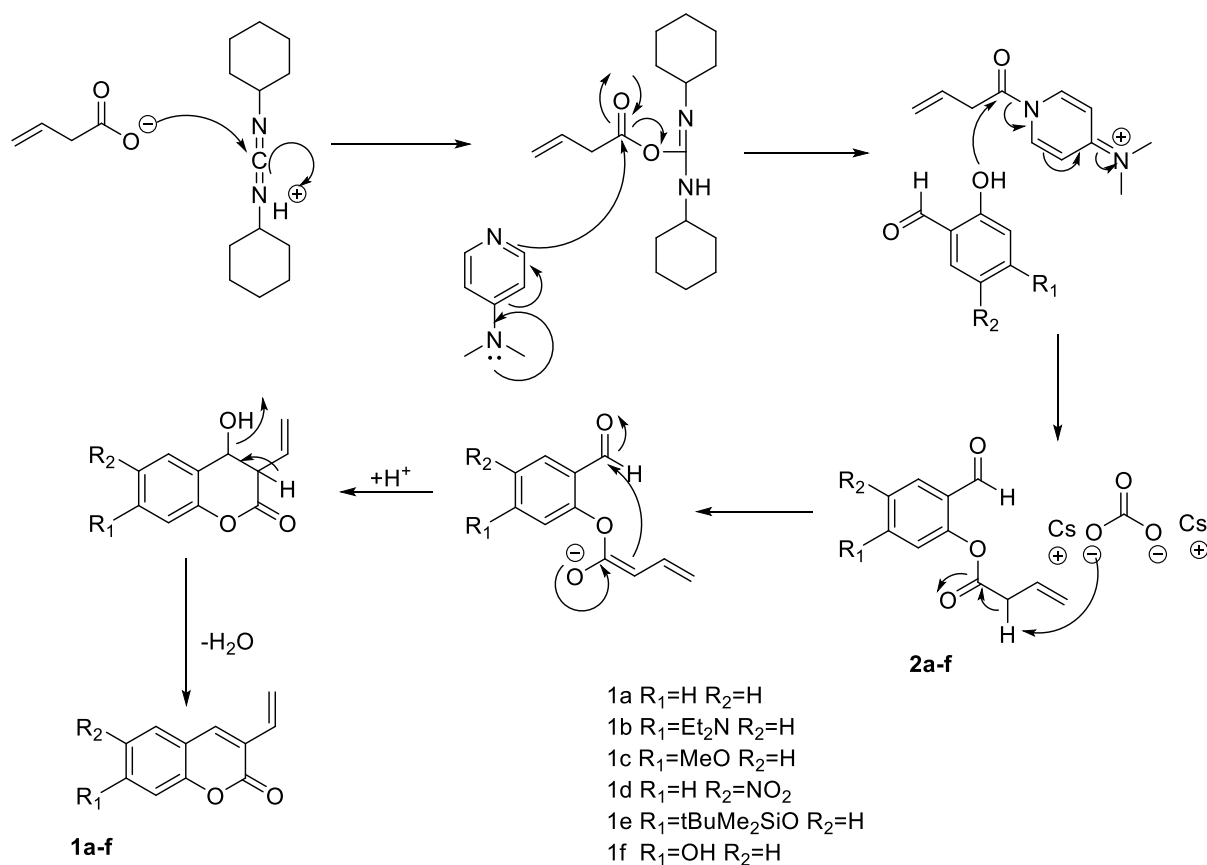
Com este trabalho pretendeu-se sintetizar diversas 3-vinilcumarinas, e verificar a possibilidade da sua aplicabilidade como monómero em várias reações de co-polimerização com diferentes substratos. Não existem muitos estudos envolvendo a reatividade de 3-vinilcumarinas e é mesmo nula a aplicação destes substratos na síntese de polímeros envolvendo este cromóforo.

Dada a presença de um cromóforo na estrutura os polímeros assim preparados serão objeto de estudo das suas propriedades fotoquímicas e fotofísicas. Como anteriormente descrito no capítulo introdutório, existem diversas aplicações de co-polímeros com cumarinas em diversas áreas, pelo que um estudo deste tipo de compostos é de elevado interesse.

Para a preparação das 3-vinilcumarinas recorreu-se ao procedimento previamente descrito na literatura pelo grupo de Gordo *et al.*^[41] onde, na reação de salicilaldeído e derivados com o ácido 3-butenóico as 3-vinilcumarinas (**1**) são obtidas num único passo. Para a preparação de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) adotou-se um procedimento alternativo envolvendo a proteção seletiva de 2,4-dihidroxibenzaldeído para posterior aplicação da metodologia de Gordo *et al.*^[41] de modo a obter a 7-hidroxi-3-vinilcumarina protegida. Alternativamente, para a preparação de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) adotou-se um outro procedimento envolvendo a 7-hidroxycumarina que após proteção do grupo hidroxilo seria bromada na posição 3 para posteriormente numa reação de Suzuki^[67] com viniltrifluoroborato de potássio^[67] e desproteção obter a 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**). Deste modo, no sub-capítulo 2.2 será descrita a síntese das 3-vinilcumarinas de acordo com o procedimento de Gordo *et al.*^[41], no capítulo 2.3 a metodologia utilizada para a proteção de 2,4-dihidroxibenzaldeído e nos sub-capítulos 2.4 e 2.5 são descritas as reações de proteção e de bromação da 7-hidroxycumarina desenvolvidas, respetivamente. A aplicação dos derivados de 3-vinilcumarinas na síntese de polímeros será abordada nos capítulos 2.9 a 2.12.

1.2. Síntese e caracterização de 3-vinilcumarinas

Para a síntese de 3-vinilcumarinas (**1**) procedeu-se de acordo com o procedimento descrito por Gordo *et al* ^[41]. Consiste na reação de ácido 3-butenóico com DCC, criando um derivado acilado intermediário que irá reagir intramolecularmente com o grupo hidroxilo do salicilaldeído, quando na presença de uma quantidade catalítica de DMAP. Apesar de se poder isolar o intermediário 2-formilaril-but-3-enoato (**2**), optou-se por proceder à preparação da 3-vinilcumarina num único passo por filtração do derivado da ureia seguido do tratamento de 2-formilaril-but-3-enoato (**2**) com carbonato de cézio. A base promove a remoção do protão α e a ciclização intramolecular formando assim, a 3-vinilcumarina após uma eliminação E1cb (Esquema 2.1). Na tabela 2.1 apresentam-se os dados espectroscópicos das 3-vinilcumarinas sintetizadas.



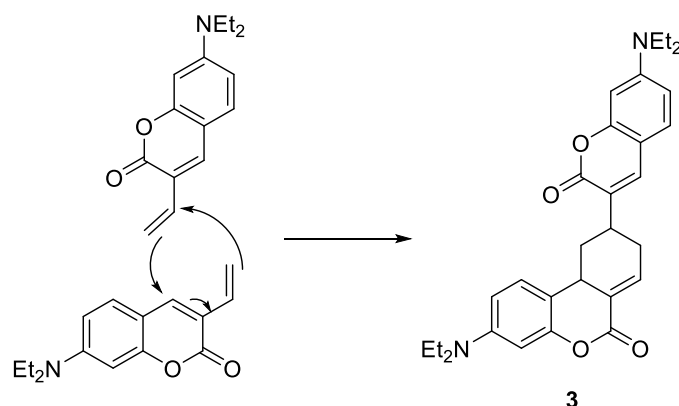
Esquema 2.1 - Mecanismo para a formação de 3-vinilcumarinas (compostos **1a-f**).

Através de c.c.d. foi possível controlar todas as reações, tendo-se verificado o consumo de aldeído, e a conversão dos compostos intermediários nas respetivas 3-vinilcumarinas (**1**).

No caso do composto (**1a**), o baixo rendimento em comparação com a literatura^[41] deve-se ao facto do aldeído não ter sido consumido na sua totalidade, provavelmente devido à presença de água no meio reacional.

O baixo rendimento do composto (**1b**) foi devido a este tipo de cumarina dar origem com certa facilidade a uma reação Diels-Alder (Esquema 2.2). Embora o aldeído tenha sido todo consumido, grande parte do produto final formou possivelmente o composto (**3**). Este composto já foi isolado e

caracterizado em trabalhos anteriores realizados no laboratório, e através do espectro de MALDI realizado ao composto confirmou-se o íon molecular, 485,15 [(M-1)]⁺, assim como outros sinais característicos deste dímero como por exemplo 270,11 [(M-C₁₆H₁₈NO₂)]. Além disso Minami *et al.*^[39] relatou que este tipo de cumarinas são bastantes instáveis à luz, fazendo que estas realizem uma reação Diels-Alder entre si.



Esquema 2.2- Reação Diels-Alder que ocorre no composto 1b, levando à formação do seu dímero 3.

O composto (**1d**) foi obtido em baixo rendimento devido ao facto de que, aquando das extrações, se ter formado emulsão, dificultando assim a sua recuperação.

Para a preparação do composto (**1f**) adotou-se para além do procedimento aqui descrito, várias outras metodologias como adiante serão abordadas nos capítulos 2.4 a 2.6. A preparação do composto (**1e**) vinha nesse sentido pois por remoção do grupo silício protetor seria possível obter o composto (**1f**). Para a preparação de (**1e**) foi necessário proceder à proteção seletiva de 2,4-dihidroxibenzaldeído com cloreto de *tert*-butildimetilsilano (TBDMSCl) como adiante será abordado no capítulo 2.3. O rendimento quase vestigial do composto (**1e**) foi resultado da mistura complexa observada e da reação paralela de desililação observada nas condições de reação. Os produtos mais polares que se observaram por c.c.d. apontam nesse sentido.

Através de análise espectral, pôde-se comprovar que os produtos obtidos foram as 3-vinilcumarinas desejadas.

No espectro de IV^[68] podem-se observar as bandas referentes ao *stretching* das ligações C–H dos anéis aromáticos acima dos 3000 cm⁻¹, assim como a existência de apenas um grupo carbonilo aproximadamente a 1710 cm⁻¹ exceto para o composto (**1d**) cujo grupo carbonilo apresenta uma banda a cerca de 1739 cm⁻¹. Apesar de não se encontrar em conjugação com o grupo carbonilo não se pode deixar de considerar o efeito que o grupo nitro provoca na estrutura. Verifica-se ainda em todos os compostos a presença entre 1600 e 1620 cm⁻¹ de uma banda correspondente à presença da ligação C=C exocíclica. É ainda possível observar as bandas em torno dos 1260 cm⁻¹ correspondentes ao *stretching* da ligação C–O.

Para uma fácil interpretação, a numeração da cumarina foi atribuída tal como apresentado na Figura 2.1.

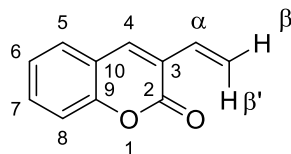


Figura 2. 1 - Numeração dos átomos da estrutura geral das 3-vinilcumarinas.

Estes compostos apresentam um conjunto de sinais bastante característico, e que correspondem aos prótons 4, α , β e β' ^[41]. Verificou-se em todos os compostos a existência de um singlete entre 7,86 e 7,54 ppm correspondente ao próton H4, característico deste tipo de compostos. É o próton β de uma cetona α,β insaturada e como tal bastante desblindado pela conjugação da dupla ligação com o grupo carbonilo. O sistema vinílico exocíclico apresenta também no espectro de RMN de ^1H um padrão muito característico de um duplo duplete e dois dupletos. Os prótons β e β' não são equivalentes, e como tal, vão acoplar com o próton α de modo diferente. Assim sendo, o próton α aparece como um duplo duplete com um $J \approx 17$ Hz referente ao acoplamento com o próton β' , que se encontra *trans*, e com um $J \approx 11$ Hz causado pelo acoplamento com o próton β , que está numa posição *cis*. A presença de um duplo duplete por volta dos 6,5 ppm correspondente ao próton α . Para os compostos (**1c**) e (**1f**) foi possível observar o acoplamento entre os prótons β e β' em geral com uma constante de acoplamento muito pequena de cerca de 1 - 2 Hz.

No composto (**1a**) verifica-se a existência de dois multipletos entre 7,52 e 7,27 ppm a integrar no total para 4 prótons do anel aromático presente na cumarina. Já em relação ao espectro de carbono os resultados obtidos estão de acordo com a literatura^[41].

O composto (**1b**) apresenta um duplete a 7,54 ppm com uma constante de acoplamento de 8,9 Hz para com o próton 6. O multiplete entre 6,42 e 6,38 ppm a integrar para dois prótons corresponde aos prótons da posição 6 e 8, e em comparação com o composto (**1a**) estes estão mais blindados devido ao grupo dietilamino na posição 7. Este grupo substituinte apresenta também alguns sinais característicos, um quarteto a integrar para quatro prótons a 3,24 ppm e um triplete a integrar para seis prótons a 1,04 ppm. Através do IV é possível verificar a presença deste mesmo grupo através de uma banda a 1354 cm^{-1} correspondente ao *stretching* da ligação C-N numa amina terciária aromática.

Quanto ao composto (**1c**) verifica-se a 7,38 ppm um duplete a integrar para um próton e o qual pertence ao próton 5 e acopla com um de $J=8,6$ Hz com o próton 6 e a 6,42-6,38 ppm existe um multiplete a integrar para os prótons 6 e 8. Verifica-se também um singuleto a integrar para três prótons a 3,87 ppm e o qual é referente aos prótons do grupo metoxilo, também possível de observar no IV através das bandas entre 3000 e 2850 cm^{-1} , correspondentes às ligações *stretching* das ligações C-H do grupo metóxido.

No composto (**1d**), o próton da posição 5 não é um singuleto, encontra-se acoplado com o próton da posição 7 com $J=2,4$ Hz característico de um acoplamento *meta*, assim como o próton 7 é um duplo duplete e o qual está acoplado ao próton 5 através de acoplamento *meta* e com o próton 8 através de acoplamento vicinal com constantes de acoplamento respetivas de 2,5 e 9,1 Hz. Através do ^{13}C -RMN verifica-se a presença de um carbono de um carbonilo a 158,5 ppm, o carbono 9 a 156,4 ppm e um carbono a 144,2 ppm, o qual corresponde ao carbono que está ligado ao grupo nitro, e desse modo estando mais desblindado. Comparando os espetros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IV do composto (**1d**) com as restantes 3-vinilcumarinas é possível verificar um aumento significativo nos valores obtidos, algo que poderá estar relacionado com o grupo nitro.

O composto (**1e**) possui um duplete a 7,35 ppm corresponde ao próton da posição 5, o qual apresenta acoplamento com o próton da posição 6 com $J=9$ Hz. Um multiplete a 6,78-6,76 ppm a integrar para dois prótons diz respeito aos prótons da posição 6 e 8. Através do IV verifica-se que de facto a cumarina está protegida pelo grupo TBDMS, uma banda a 1073 cm^{-1} referente à ligação Si-O.

Em relação ao composto (**1f**) verifica-se por IV a presença de uma banda larga a 3237 cm^{-1} , correspondente ao grupo hidroxilo. Através do espetro de ^1H -RMN observa-se um duplete a 7,45 ppm, correspondente ao próton 5, o qual sofre acoplamento com o próton 6 com $J=8,5$ Hz. O próton 6 por sua vez apresenta acoplamento vicinalmente com o próton 5 com $J=8,5$ Hz, e acoplamento *meta* com o próton 8 com um $J=2$ Hz. Através de ^{13}C -RMN observa-se três sinais a campo baixo, nomeadamente a 161,6, 160,3 e 155 ppm correspondentes ao carbono do grupo carbonilo e aos carbonos ligados a oxigénios, ou seja, os carbonos 7 e 9. Também se verifica a presença de sinais referentes ao grupo vinílico exocíclico entre 131,2 e 112,1 ppm.

Tabela 2.1 - Dados espectroscópicos (IV, ¹H RMN, ¹³C-RMN, UV, ESI-MS) das 3-vinilcumarinas sintetizadas (**1a-f**).

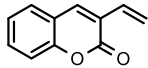
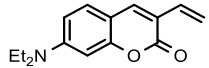
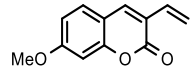
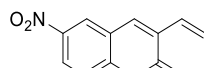
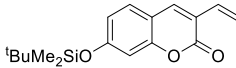
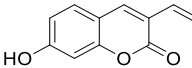
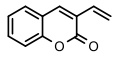
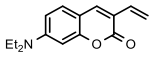
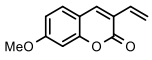
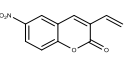
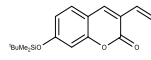
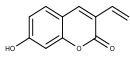
	 (1a) ^[41]	 (1b) ^[41]	 (1c) ^[41]	 (1d)	 (1e)	 (1f)
η (%)	39	25	89	28	6	80
IV (ν _{max} , cm ⁻¹)	3040 (=CH), 1716 (C=O) 1604(C=C)	2973 (=CH), 2929 (C-H), 1715 (C=O), 1608 (C=C), 1354 (C-N)	3037 (=CH), 2931, 2848 (C-H), 1707 (C=O), 1610 (C=C), 1222 (C-O)	3082 (=CH), 2927 (C-H), 1739 (C=O), 1619 (C=C), 1531 (NO ₂), 1349 (NO ₂)	3058 (=CH), 2960 (C- H), 2857 (C-H), 1719 (C=O), 1608 (C=C), 1073 (Si-O)	3237 (OH), 3022 (=CH), 1688 (C=O), 1612 (C=C)
¹ H-RMN (ppm)	7,72 (1H, s, H4), 7,53- 7,49 (2H, m, ArH), 7,34-7,27 (2H, m, ArH), 6,75 (1H, dd, J=11,3 e 17,6Hz, Hα), 6,2 (1H, d, J=17,6Hz, Hβ'), 5,5 (1H, d, J=11,3Hz, Hβ)	7,54 (1H,d, J=8,9Hz, H5), 7,42 (1H,s,H4), 6,5 (1H, dd, J=11,3 e 17,6Hz, Hα), 6,42-6,38 (2H,m, H6,H8), 5,96 (1H, d, J=15,6Hz, Hβ), 5,88 (1H, d, J=17,6Hz, Hβ'), 3,24 (4H, q, J=7Hz, CH ₂), 1,04 (6H, t, J=7Hz, CH ₃)	7,65 (1H,s,H4), 7,38 (1H,d,J=8,6Hz, H5), 6,86-6,8 (2H, m, ArH6/ArH8), 6,68 (1H,dd, J=11,3 e 17,6 Hz, Hα), 6,11 (1H, dd, J=1,1 e 17,6 Hz, Hβ), 5,42 (1H, dd, J=1 e 11,3 Hz, Hβ'), 3,87 (3H, s, CH ₃)	8,44 (1H, d, J=2,4 Hz, ArH5), 8,36 (1H, dd, J=2,5 e 9,1 Hz, ArH7), 7,8 (1H, s, H4), 7,45 (1H, d, J=9 Hz, ArH8), 6,74 (1H, dd, J=11,4 e 17,5 Hz, Hα), 6,29 (1H, d, J=17,6 Hz, Hβ'), 5,62 (1H, d, J=11,4Hz, Hβ)	7,65 (1H, s, ArH4), 7,35 (1H, d, J=9 Hz, H5), 6,78-6,76 (2H, m, ArH6/ArH8), 6,69 (1H, dd, J=11,32 e 17,62 Hz, Hα), 6,61 (1H, d, J=17,52 Hz, Hβ'), 5,42 (1H,d, J=11,32 Hz, Hβ)	7,86 (1H, s, ArH4), 7,45 (1H, d, J=8,5 Hz, ArH5), 6,83 (1H, dd, J=2 e 8,5 Hz, H6), 6,76 (1H, d, J=2 Hz, H8), 6,68 (1H, dd, J=11,2 e 17,5Hz, Hα), 6,1 (1H, dd, J=1,3 e 17,6 Hz, Hβ'), 5,38 (1H, dd, J=1,3 e 11,4 Hz, Hβ)

Tabela 2.1 - Dados espectroscópicos (IV, ¹H RMN, ¹³C-RMN, UV, ESI-MS) das 3-vinilcumarinas sintetizadas (**1a-f**) (cont.)

	 (1a) [41]	 (1b) [41]	 (1c) [41]	 (1d)	 (1e)	 (1f)
¹³ C-RMN (ppm) ^{a)}	160,2 (C=O), 153 (C-O), 137,5 (ArC4), 131,3 (ArC5/ArC7/CH), 130,4 (ArC5/ArC7/CH), 127,8 (ArC5/ArC7/CH), 125 (ArC5/ArC7/CH), 124,4 (ArC6/ArC10), 119,5 (ArC6/ArC10), 119,4 (ArC3/CH ₂), 116,4 (ArC3/CH ₂), 116,4 (ArC8)			158,5 (C=O), 156,4 (C-O), 144,2 (C-N), 135,9 (ArC4), 129,7 (CH), 127,2 (ArC5/ArC7), 126 (ArC5/ArC7), 123,5 (ArC3/ArC10/CH ₂), 121,8 (ArC3/ArC10/CH ₂), 119,5 (ArC3/ArC10/CH ₂), 117,6 (ArC8)		161,6 (C=O/ArC9/ArC7), 160,3 (ArC9/ArC7), 155 (ArC9/ArC7), 139,1 (ArC4), 131,2 (ArC5/CH), 129,6 (ArC5/CH), 116,8 (C10/C3/CH ₂), 113,5 (C10/C3/CH ₂), 112,1 (C10/C3/CH ₂), 102,2 (C8)
UV (máximo λ_{max} (nm) ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) ^{b)}	307	346	343	271 15163		341 17206
ESI-MS (<i>m/z</i>)						189,05442 [M+H] Calculado para C ₁₁ H ₉ O ₃ 189,0552 Obtido 189.05442 1,06ppm

a) Foram apenas realizados os espectros de ¹³C-RMN do composto **1a** e dos compostos sintetizados de novo **1d** e **1f**.

b) Foram apenas calculados os valores de ϵ para os compostos sintetizados de novo **1d** e **1f**.

O efeito electroatrator que o grupo nitro provoca está patente no valor do máximo de absorção quando comparado com as restantes cumarinas. Quando substituídas na posição 7 com grupos electrodoadores o máximo de absorção dos compostos (**1b**), (**1c**) e (**1f**) é respetivamente de 346, 343 e 341 nm apresentando um desvio batocrómico em relação à cumarina mais simples (**1a**) (307 nm), no entanto para o composto (**1d**) o valor do máximo de absorção a 271 nm está de acordo com o efeito hipsocrómico que o grupo nitro provoca (Figura 2.2). Como seria de esperar este composto apresenta uma fluorescência à lâmpada de 366 nm muito menos acentuada do que os restantes compostos sintetizados.

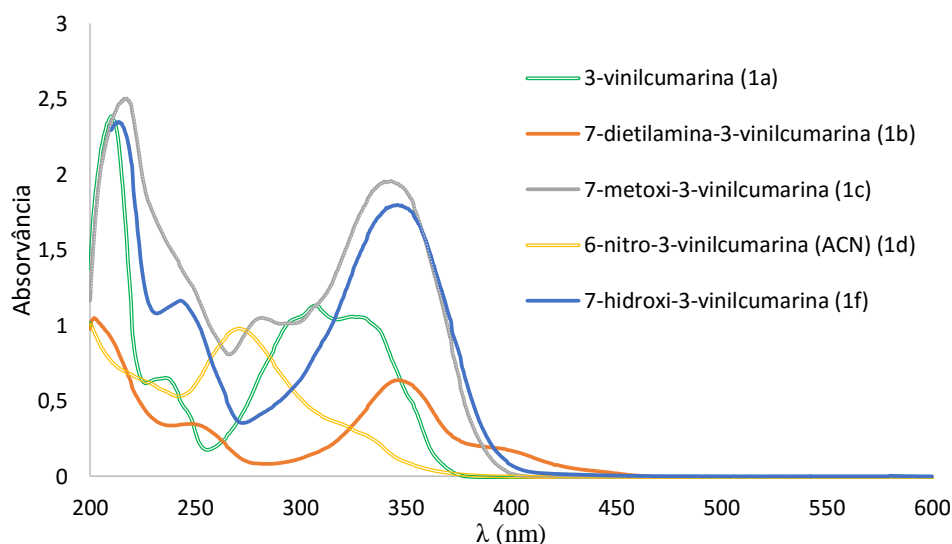


Figura 2.2 - Espectro de absorção no ultravioleta das cumarinas **1a**, **1b**, **1c** e **1f** ($1,49 \times 10^{-5} \text{ M}$ para o composto **1f**) em etanol (com exceção da cumarina **1d** ($6,45 \times 10^{-4} \text{ M}$) que foi feito em acetonitrilo). $\lambda_{1a \text{ exc}} = 307 \text{ nm}$ $\lambda_{1b \text{ exc}} = 346 \text{ nm}$ $\lambda_{1c \text{ exc}} = 343 \text{ nm}$ $\lambda_{1d \text{ exc}} = 271 \text{ nm}$ $\lambda_{1f \text{ exc}} = 341 \text{ nm}$.

Para a 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) foram realizados estudos mais aprofundados devido a esta cumarina possuir um grupo que é sensível a variações do pH do meio e comparado com o comportamento de 7-hidroxycumarina (Umbeliferona) nas mesmas condições. Fizeram-se soluções de 7-hidroxycumarina com concentrações de $4,01 \times 10^{-5} \text{ M}$ e $5,01 \times 10^{-5} \text{ M}$ em etanol e 1 M NaOH em etanol, respetivamente, e de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) com concentrações de $1,49 \times 10^{-5} \text{ M}$ e $4,26 \times 10^{-5} \text{ M}$ em etanol e 1 M NaOH em etanol, respetivamente. É importante salientar que ao acidificar uma solução com pH básico, obtém-se o mesmo composto, o que indica que o composto (**1f**) não se decompõe em condições básicas extremas.

Através da Figura 2.3 consegue-se concluir que a existência de um grupo vinilo, e logo de um incremento no sistema π conjugado, provoca um desvio batocrómico no máximo de absorção da molécula a pH neutro, de 326,5 nm para 346 nm. Porém, em condições básicas, e logo com o grupo hidroxilo desprotonado, além da desprotonação provocar um maior desvio batocrómico em relação às espécies protonadas, verifica-se ainda que a 7-hidroxycumarina tem um máximo de absorção de 370 nm enquanto que a 7-hidroxi-3-vinilcumarina tem um máximo de absorção de 363,5 nm. Como o grupo vinilo do composto (**1f**) é eletronegativo, irá formar um carbanião que é altamente desfavorável para a molécula, levando a carga a deslocalizar-se para o carbonilo da lactona, um grupo mais eletropositivo.

No entanto a presença do grupo vinilo irá baixar um pouco a absorção do composto. O mesmo não acontece na 7-hidroxicumarina, onde a carga do fenolato irá deslocalizar inteiramente para o carbonilo da lactona. Comparando os desvios entre as condições básicas e neutras, verifica-se que a 7-hidroxicumarina possui um desvio maior, 326,5 nm para 370 nm, do que a cumarina (**1f**), 346 nm a 363,5 nm. O composto (**1f**) possui um desvio de Stokes em condições neutras de 5700 cm^{-1} e em condições básicas de 5139 cm^{-1} , enquanto que a 7-hidroxicumarina possui desvios de Stokes de 5359 cm^{-1} e 5264 cm^{-1} em condições neutras e básicas, respetivamente. Os espectros de emissão e de excitação do composto (**1f**) e da 7-hidroxicumarina encontram-se nas Figuras 2.4 e 2.5, respetivamente. Os valores dos máximos de absorção e de emissão, assim como o desvio de Stokes estão apresentados na Tabela 2.2.

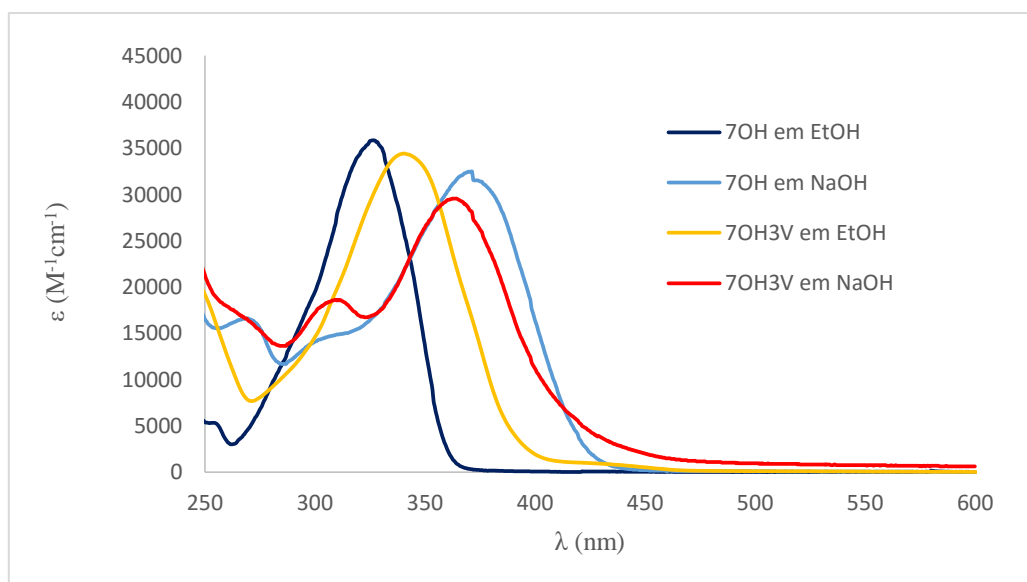


Figura 2.3 - Espectros de absorção da 7-hidroxicumarina (7OH) (com concentrações de $4,01\text{E}^{-5}\text{M}$ e $5,01\text{E}^{-5}\text{M}$ em etanol e NaOH, respetivamente) e da 7-hidroxi-3-vinilcumarina (7OH3V – **1f**) (com concentrações de $1,49\text{E}^{-5}\text{M}$ e $4,26\text{E}^{-5}\text{M}$ em etanol e NaOH, respetivamente).

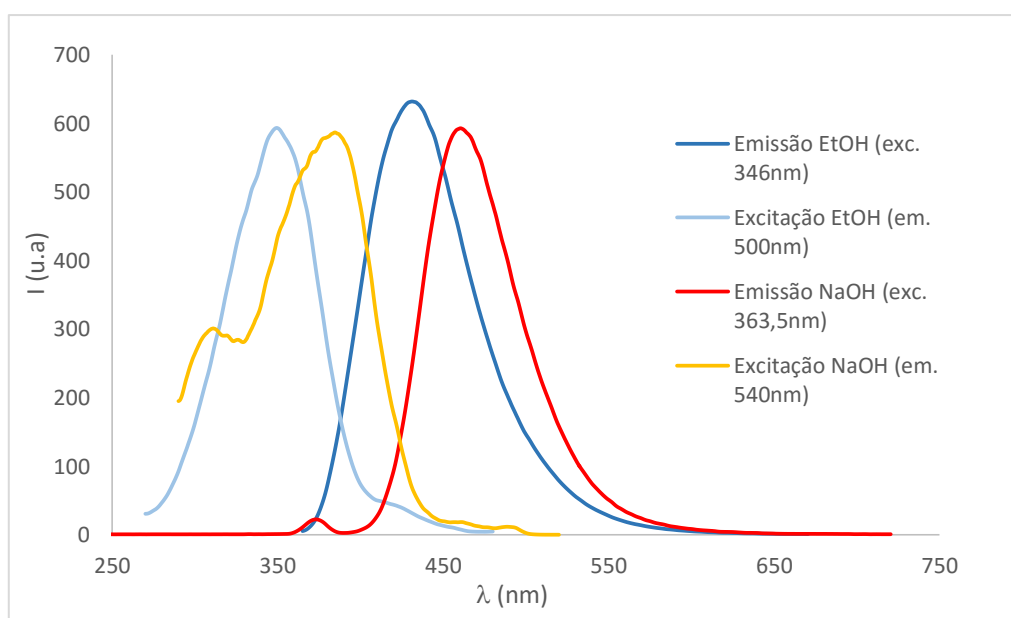


Figura 2.4 - Espectros de emissão e de excitação do composto (**1f**) em condições neutras e básicas.

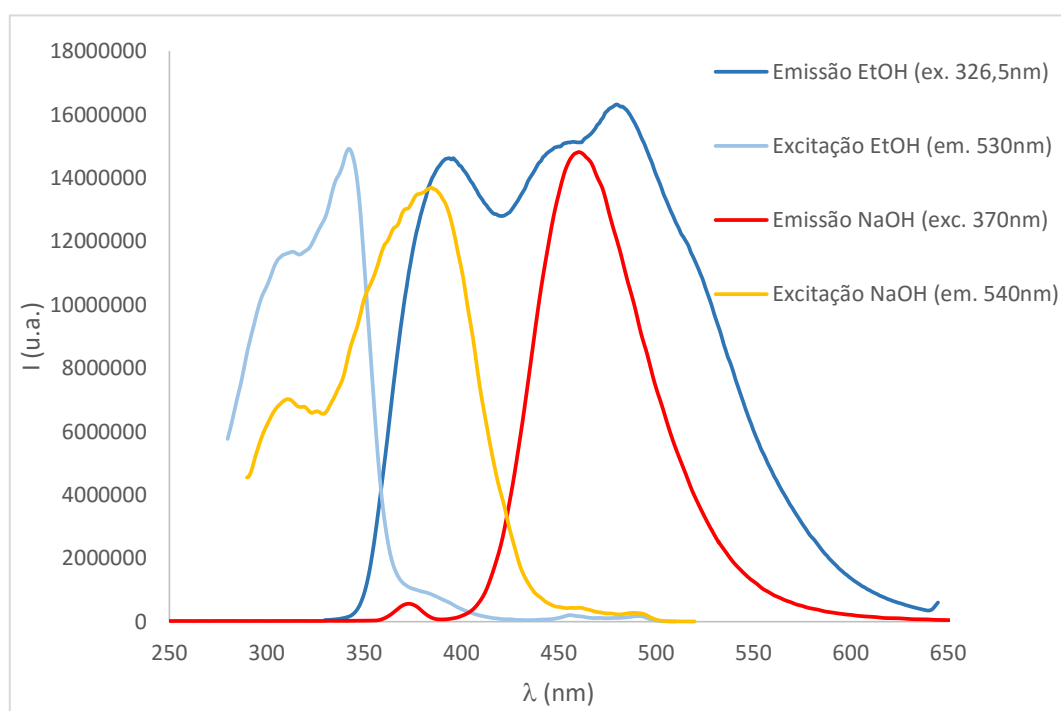


Figura 2.5- Espectros de emissão e de excitação a 7-hidroxicumarina em condições neutras e básicas.

Tabela 2.2- Valores dos máximos de absorção, emissão e desvios de Stokes da 7-hidroxicumarina e 3-vinil-7-hidroxicumarina em condições de pH neutras e básicas.

		Etanol	NaOH
7-Hidroxicumarina	λ_{\max} Absorção (nm)	326,5	370
	λ_{\max} Emissão (nm)	395	459,5
	Desvio de Stokes (cm^{-1})	5359	5264
7-Hidroxi-3-vinilcumarina	λ_{\max} Absorção (nm)	346	363,5
	λ_{\max} Emissão (nm)	431	447
	Desvio de Stokes (cm^{-1})	5700	5139

O espectro de emissão da 7-hidroxicumarina (Figura 2.5) que apresenta um máximo seguido de dois ombros, foi alvo de estudo por de Melo *et al.* e o qual concluiu que este resultado se deve à identificação de três espécies, a 395 nm da espécie protonada, a 448 nm da espécie desprotonada e a 478,5 nm correspondente ao tautómero neutro^[69]. A razão pela qual se identifica a espécie desprotonada mesmo em condições neutras deve ao facto de que o pK_a do protão fenólico passar de cerca de 7,7 no estado fundamental, para 0,74 no estado excitado, e logo como o protão está mais ácido existe desprotonação e formação do fenolato durante o tempo de vida do estado excitado. O

mesmo acontece com o tautômero que se forma no estado excitado. Já para o composto (**1f**) não se verifica este comportamento, devido à presença do grupo vinilo na posição 3 (Figura 2.4).

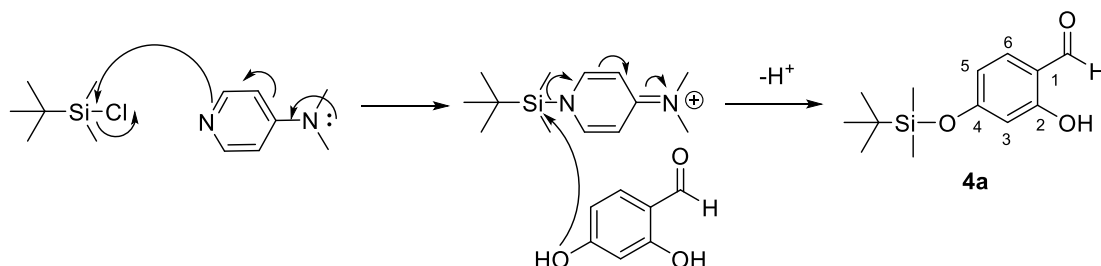
Comparando o coeficiente de extinção molar da 7-hidroxicumarina, $18500 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ^[70], com o valor calculado para o composto (**1f**), $17206 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ verifica-se que a presença do grupo vinílico faz baixar este valor ligeiramente.

A estrutura do composto (**1f**) também foi confirmada por espectrometria de massa por ESI-MS na qual foi detetado o ião molecular protonado $[\text{MH}]^+$ a $189,05442 (m/z)$, sendo o esperado um (m/z) de $189,05442$. O espectro ms^2 do ião 189 permitiu confirmar com os iões m/z 161 $[\text{MH}-\text{CO}]$, 145 $[\text{MH}-\text{CO}_2]$ e 133 $[\text{MH}-2\text{CO}]$ a estrutura do composto.

1.3. Reação de proteção do grupo hidroxilo do 2,4-dihidroxibenzaldeído

Foi utilizado para proteção seletiva do grupo hidroxilo da posição 4 do 2,4-dihidroxibenzaldeído o TBDMSCl. O objetivo desta reação era proteger maioritariamente o grupo hidroxilo da posição 4 que seria utilizado como substrato para a preparação do composto (**1e**).

O mecanismo reacional envolve uma reação de substituição $\text{S}_{\text{N}}2$ tal como apresentado no Esquema 2.3. O DMAP usado em quantidade catalítica reage com o agente sililante de modo a formar uma espécie mais reativa possuindo agora um melhor grupo de saída do que o reagente inicial.



Esquema 2.3 - Mecanismo para a formação do 4-tert-butildimetilsililoxisalicilaldeído (**4a**).

Previam-se que a utilização de um grupo de proteção volumoso poderia restringir a reação no grupo hidroxilo da posição 2 o qual devido ao grupo aldeído vizinho estaria estereoquimicamente mais impedido que o da posição 4. No entanto verificou-se a formação de dois compostos com R_f muito semelhante pelo que foi impossível o isolamento do composto puro. A mistura foi utilizada na preparação de (**1e**). Este poderá ter sido um dos fatores que contribuiu para o baixo rendimento de (**1e**).

Através do espectro de IV verifica-se que de facto houve proteção do grupo hidroxilo, tais como a presença de uma banda a 1081 cm^{-1} corresponde à ligação C-OSi, e de que existe um grupo hidroxilo não protegido pela banda a 3441 cm^{-1} .

A atribuição foi feita tendo em atenção a numeração apresentada na Figura 2.6. Pelo espectro de ^1H -RMN verifica-se que há um singuleto a $9,75 \text{ ppm}$ pertencente ao próton do grupo aldeído, e a 1 e $0,28 \text{ ppm}$ existem singuletos, estes pertencentes ao *tert*-butilo e aos grupos metilo do grupo de proteção TBDMS. A $7,43 \text{ ppm}$ existe um duplete referente ao próton 6, o qual tem um $J=8,5 \text{ Hz}$, correspondente ao acoplamento com o próton 5, próton este que aparece como um duplo duplete

devido ao acoplamento com o próton 6, mas também devido a um acoplamento *meta* com o próton 3, com $J=8,5$ e $2,1$ Hz, respetivamente.

Relativamente ao espectro de carbono, a 25,6, 25,5 e -4,36 ppm encontram-se os carbonos mais blindados, tal como seria expectável devido ao grupo silício, sendo então atribuídos ao grupo *tert*-butilo e aos grupos metilo respetivamente. Além do carbono pertencente ao aldeído a 194,5 ppm, há existência de mais dois carbonos a campo baixo, carbonos estes que estão ligados a átomos de oxigénio, estando assim mais desblindados. Há ainda mais quatro sinais que são atribuídos aos restantes carbonos do anel aromático, sendo que o carbono 6 a 135,5 ppm está ligeiramente mais desblindado devido à ressonância das ligações do anel aromático com o carbonilo do aldeído.

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura ^[71].

Através das integrações no espectro de próton (Figura 2.6) consegue-se determinar que a espécie com o hidroxilo protegido na posição 4 encontra-se em maior percentagem do que a espécie protegida no hidroxilo da posição 2 (razão de 1:0,4).

Apesar de se estar na presença de uma mistura procedeu-se à reação seguinte pois apenas o produto com o grupo hidroxilo livre na posição 2 daria origem à 3-vinilcumarina segundo o mecanismo apresentado na Figura 2.1. Na Tabela 2.3 estão apresentados os dados espectroscópicos referentes ao composto (**4a**).

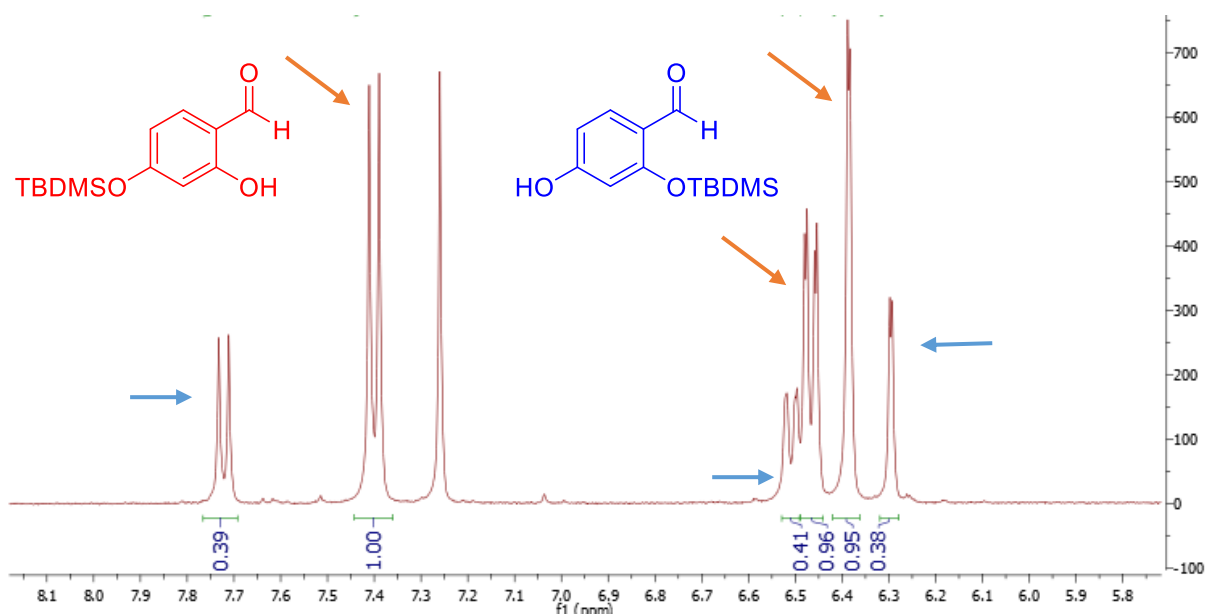


Figura 2. 6 - Ampliação do espectro de ^1H -RMN do composto **4a**. A estrutura e setas vermelhas correspondem ao composto **4a** e a estrutura e setas azuis ao outro composto formado.

Tabela 2.3 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN, ^{13}C -RMN) e rendimento do composto **4a**.

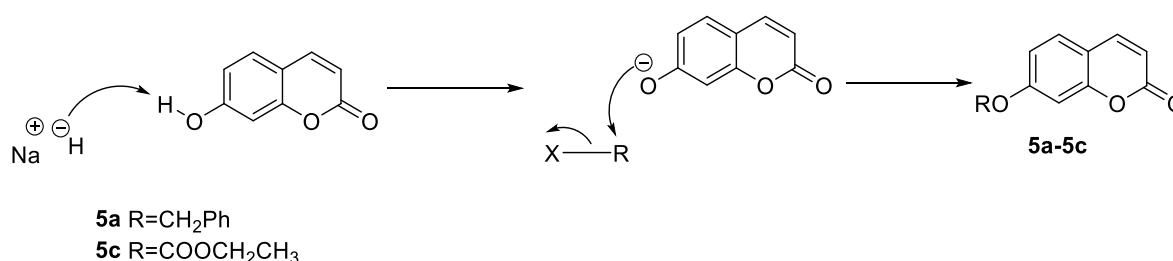
Caraterização	4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxisalicilaldeído (4a) ^[71]
η (%)	66 (razão 5:2 de 4- <i>tert</i> -butildimetilsililoxisalicilaldeído em relação a 4-hidroxi-2- <i>tert</i> -butildimetilsililoxi-benzaldeído).
IV (ν_{max} , cm^{-1})	3441 (OH), 3058 (=CH), 2960, 2915 (C-H), 1719 (C=O), 1612 (C=C), 1081 (C-O-Si)
^1H -RMN (ppm)	11,35 (1H, s, OH), 9,75 (1H, s, CHO), 7,43 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH6), 6,49 (1H, dd, $J=2,1$ e $8,5$ Hz, ArH5), 6,41 (1H, d, $J=1,8$ Hz, ArH3), 1 (9H, s, C(CH ₃)), 0,28 (6H, s, CH ₃)
^{13}C -RMN (ppm)	194,5 (CHO), 164,1 (C-OH/ C-OSi), 163,8 (C-OH, C-OSi), 135,5 (ArC6), 115,8 (ArC1/ ArC5), 113,1 (ArC1/ ArC5), 107,7 (ArC3), 25,6 (C(CH ₃)), 25,5 (C(CH ₃)), -4,36 (Si-CH ₃)

1.4. Reações de proteção do grupo hidroxilo da 7-hidroxicumarina

Neste capítulo serão abordadas as reações de proteção ao grupo hidroxilo da 7-hidroxicumarina, tendo-se utilizado três grupos de proteção: o grupo benzilo, o grupo metoximetílico e o grupo formiato de etilo.

O objetivo final é a síntese da 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) por uma via diferente da descrita no capítulo anterior. Sucintamente parte-se da 7-hidroxicumarina, protege-se o grupo hidroxilo, bromase a posição 3, e através de uma reação de acoplamento cruzado de Suzuki com viniltrifluoroborato de potássio^[67] introduz-se o grupo vinilo na posição 3, sendo apenas necessário a desproteção do grupo hidroxilo no final.

A proteção do grupo hidroxilo é relativamente simples, pois consiste apenas na substituição do próton do grupo hidroxilo por um outro grupo que causa maior impedimento estereoquímico e pode desativar o anel aromático em relação à reação de bromação, o passo seguinte. Dependendo da base utilizada e no caso de bases mais fortes como é o caso de NaH, ocorre desprotonação rápida do grupo hidroxilo sendo depois o fenolato a espécie responsável pela reação de $\text{S}_{\text{N}}2$ ao carbono que está eletrodeficiente devido ao halogênio (Esquema 2.4).



Esquema 2.4 - Mecanismo das reações desenvolvidas para a proteção do grupo hidroxilo da 7-hidroxicumarina com a utilização de NaH.

Noutras situações, por exemplo na utilização de uma base mais fraca, pode o grupo hidroxilo ser o responsável pela reação S_N2 .

Na Tabela 2.4 encontram-se as condições experimentais adotadas em cada ensaio assim como os dados espectroscópicos dos produtos obtidos.

Para a preparação de **5a** foram utilizados três ensaios diferentes. No primeiro e segundo ensaio obteve-se um rendimento moderado, tendo-se verificado por c.c.d. que nem toda a 7-hidroxicumarina tinha sido consumida. Pelos resultados obtidos verificou-se que o carbonato de cézio foi mais eficaz como base. No terceiro ensaio, a conjugação do DMAP com o NaH verificou-se bastante eficaz tendo o composto **5a** sido obtido em rendimento quantitativo. Não podemos aqui excluir que o uso de mais 1 equivalente de cloreto de benzilo não terá sido crucial para esta melhoria no rendimento. Tendo a reação sido completa, não houve necessidade de uma purificação posterior por c.c. o que ajudou ao rendimento final obtido. Os tempos de reação observados estão de acordo com a menor reatividade dos substituintes halogenados nas reações S_N2 . Caso tivesse havido disponibilidade do brometo de benzilo esperar-se-ia um rendimento superior. No espectro de IV verifica-se a ausência da banda correspondente ao grupo hidroxilo, e no espectro de ^1H -RMN, observou-se o aumento de mais 5 prótons na zona aromática para além do grupo metileno muito característico deste grupo a 5,13 ppm. Isto sugere que a proteção com o grupo hidroxilo foi bem sucedida. O mesmo se verifica no espectro de ^{13}C -RMN, ao se verificar o aparecimento de novos sinais correspondentes a carbonos na zona aromática, entre 135,8 e 128,7 ppm e um sinal a 70,5 ppm correspondente ao CH_2 do grupo benzilo. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura [72].

Quanto ao composto **5b** obteve-se um rendimento um pouco baixo, possivelmente devido ao estado em que o MOMBr se encontrava. No entanto foi possível verificar por IV a ausência da banda relativa ao grupo hidroxilo, e o aparecimento a 2924 e a 2831 cm^{-1} de bandas resultantes do *stretching* das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$, correspondentes aos resíduos CH_2 e CH_3 do MOM, respetivamente. Através do espectro de ^1H -RMN verificou-se presença de dois singuletos respetivamente a 5,23 ppm integrando para dois prótons e a 3,49 ppm para três prótons, que são característicos do grupo de proteção MOM. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura [73].

O composto **5c** foi sintetizado com elevado rendimento, sendo a reação em si também rápida e limpa, não havendo necessidade de realizar uma c.c. Verificou-se novamente a ausência da banda referente ao grupo hidroxilo, e a presença de bandas a 2991, 2924 e 2853 cm^{-1} referentes ao *stretching* das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$ do grupo etilo. Por ^1H -RMN verifica-se a presença de um quarteto a 4,35 ppm e de um tripleto a 1,4 ppm, referentes ao grupo etilo do grupo de proteção.

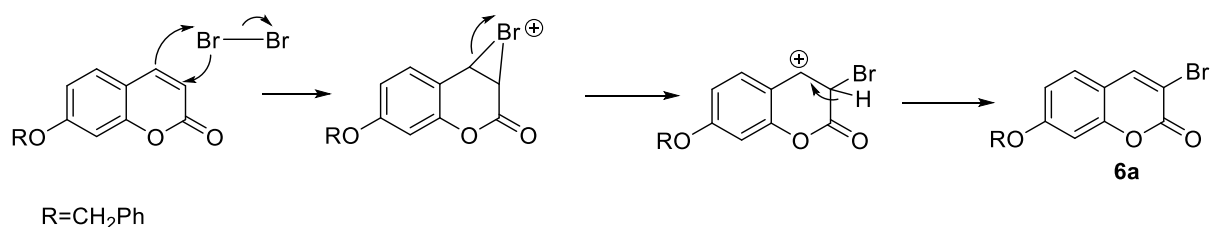
Tabela 2.4 - Condições experimentais, rendimentos e dados espectroscópicos (IV, ¹H RMN, ¹³C-RMN) obtidos nas reações de proteção da 7-hidroxycumarina (compostos **5a-c**).

	7-benziloxicumarina (5a) ^[72]	7-metoximetoxicumarina (5b) ^[73]	7-etoxi carboniloxicumarina (5c)
η (%)	Ensaio 1: 61 Ensaio 2: 47 Ensaio 3: 99	43	97
Condições experimentais RX/B/solvente	Ensaio 1: BnCl/ Cs ₂ CO ₃ em dioxano, Δ, 24h Ensaio 2: BnCl/NaH em ACN, Δ, 48h Ensaio 3: BnCl/NaH/DMAP(cat) em ACN, Δ, 7h	MOMBr/ Et ₃ N em THF, Δ, 24h	ClCO ₂ Et/ NaH em ACN, 0°C, 3h
IV (ν _{max} , cm ⁻¹)	3058 (=CH), 2938 (C-H), 1706 (C=O), 1612 (C=C)	3058 (=CH), 2924, 2831 (C-H), 1719 (C=O)	3080 (=CH), 2991, 2924, 2853 (C-H), 1737 (C=O), 1707 (C=O) 1621 (C=C), 1255 (C-O)
¹ H-RMN (ppm)	7,63 (1H, d, J=9,5 Hz, ArH4), 7,44-7,35 (6H, m, ArH/ ArH5/ ArH6/ArH8), 6,93-6,88 (2H, m, ArH5/ArH6/ArH8), 6,25 (1H, d, J=9,4 Hz, ArH3), 5,13 (2H, s, CH ₂)	7,64 (1H, d, J=9,5 Hz, ArH4), 7,39 (1H,d, J=8,6 Hz, ArH5), 7 (1H, d, J=2 Hz, ArH8), 6,96 (1H, dd, J=2 e 8,6 Hz, ArH6), 6,27 (1H, d, J=9,3 Hz, ArH3), 5,23 (2H,s, CH ₂), 3,49 (3H,s, CH ₃)	7,69 (1H, d, J=10 Hz, ArH4), 7,49 (1H, d, J=8,5 Hz, ArH5), 7,22 (1H, d, J=2 Hz, ArH8), 7,14 (1H, dd, J=2,2 e 9,0 Hz, H6), 6,4 (1H, d, J=10 Hz, ArH3), 4,35 (2H, q, CH ₂), 1,4 (3H, t, J= 7,2 Hz, CH ₃)
¹³ C-RMN (ppm)	161,9 (C=O, C-OBn) 161,2 (C=O, C-OBn), 155,8 (C9), 143,3 (C4), 135,8 (ArC), 128,8 (ArC/ C5), 128,7 (ArC, C5), 128,4 (ArC/C5), 127,5 (ArC/C5), 113,3 (C3/C6/C10), 112,8 (C3/C6/C10), 101 (C8), 70,5 (CH ₂)		

1.5. Reações de bromação

Neste capítulo serão abordadas as reações de bromação de 7-hidroxycumarina e derivados através de três métodos distintos. Como anteriormente referido, a bromação na posição 3 é um dos passos necessários para a síntese da 7-hidroxi-3-vinilcumarina pois permitiria, numa reação catalisada por paládio, proceder à introdução do grupo vinil nesta posição. Numa primeira abordagem procedeu-se à bromação segundo o procedimento descrito por Martins *et al.*^[67] utilizando Oxone[®]/HBr. O mecanismo para esta reação de bromação é apresentado no Esquema 2.5.

O primeiro passo da reação passa por uma oxidação do HBr por parte do Oxone[®] a bromo molecular evidenciado pela coloração laranja que a solução adota. Ao formar um primeiro radical, este irá quebrar a ligação entre os átomos do ácido, originando um radical de bromo. Este radical irá reagir com um outro radical de bromo formando assim uma molécula de bromo molecular. O próximo passo é a adição eletrofílica do bromo à cumarina. Os eletrões π da dupla ligação da cumarina irão comportar-se como nucleófilo, atacando um dos átomos da molécula de bromo, havendo formação de um catião bromónio. De seguida ocorre a abertura do anel do ião bromónio com a formação de um carbocátion benzílico, bastante estável, e regeneração da ligação dupla pela eliminação de HBr.



Esquema 2. 5 - Mecanismo da reação de bromação da cumarina **5a** com formação do composto **6a** pelo método descrito por Martins et al.^[67]

O composto **6a** preparado através deste método foi obtido num rendimento relativamente elevado, o que seria de esperar visto que toda a cumarina **5a** foi consumida.

O aparecimento de uma banda no IV a 635 cm^{-1} correspondente à ligação C-Br prova que de facto houve bromação. Através do espectro de protão verifica-se o aparecimento de um singuleto a 8 ppm, o qual corresponde ao protão da posição 4, posição esta que é adjacente à posição bromada, o que justifica o facto de este protão ficar mais desblindado, visto que o bromo atua como um grupo eletroatrator. O protão 6 apresenta-se como um duplo duplete a 6,94 ppm com $J=8,6\text{ Hz}$ devido ao seu acoplamento com o protão 5 e um $J=2,3\text{ Hz}$, devido ao acoplamento *meta* em relação ao protão 8, protão este que aparece como um duplete a 6,89 ppm e possui um $J=2,1\text{ Hz}$ em relação ao protão 6. Há ainda um multiplete entre 7,42 e 7,34 ppm que integra para 6 protões aromáticos, sendo estes os protões do grupo fenilo do grupo de proteção e o protão da posição 5 do anel de cumarina. Comparando os espectros de ^1H -RMN do reagente de partir e do produto final (Figura 2.7) facilmente se verifica o desaparecimento dois dupletos, e o aparecimento de um singuleto a campo baixo após a reação de bromação.

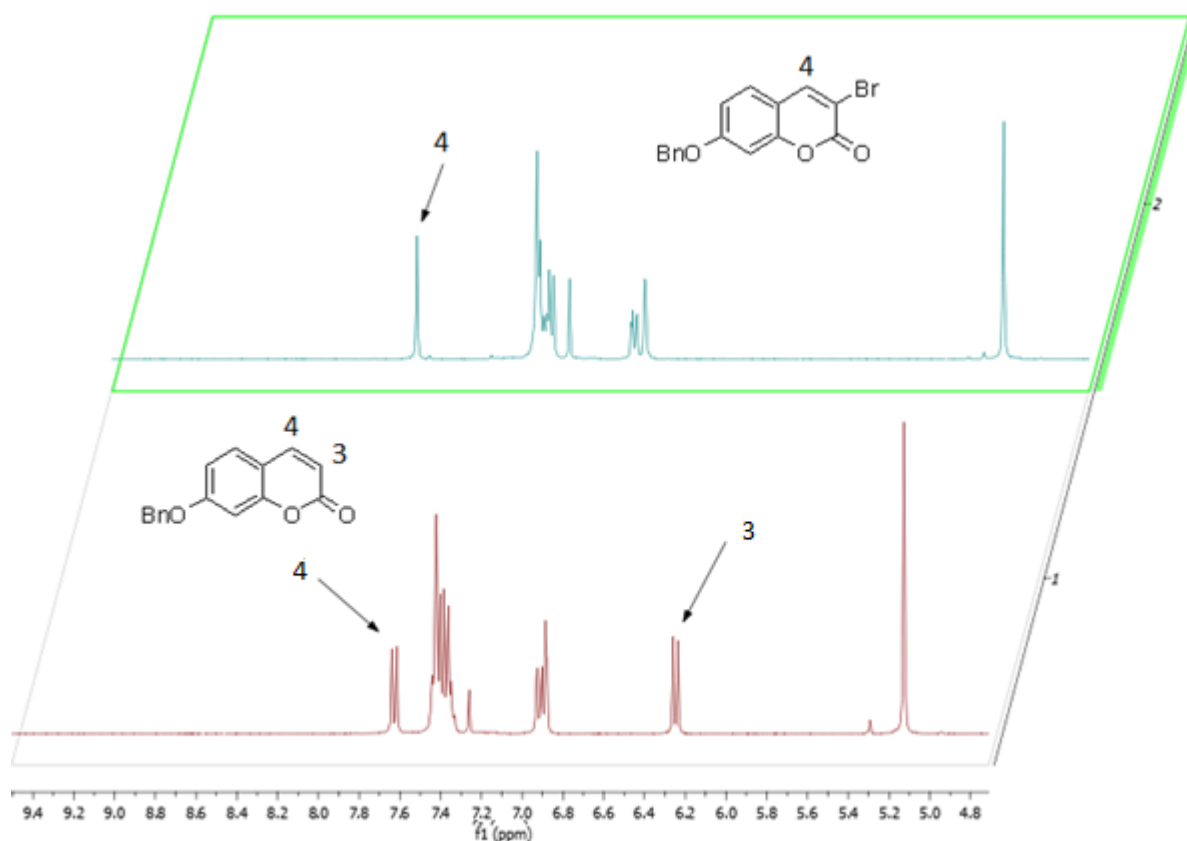


Figura 2. 7- Comparação entre os espectros de ¹H-RMN dos compostos **5a** (baixo) e **6a** (cima).

Comparando os valores obtidos no espectro de ¹³C-RMN e todos os outros resultados obtidos, verifica-se que estão de acordo com a literatura^[74].

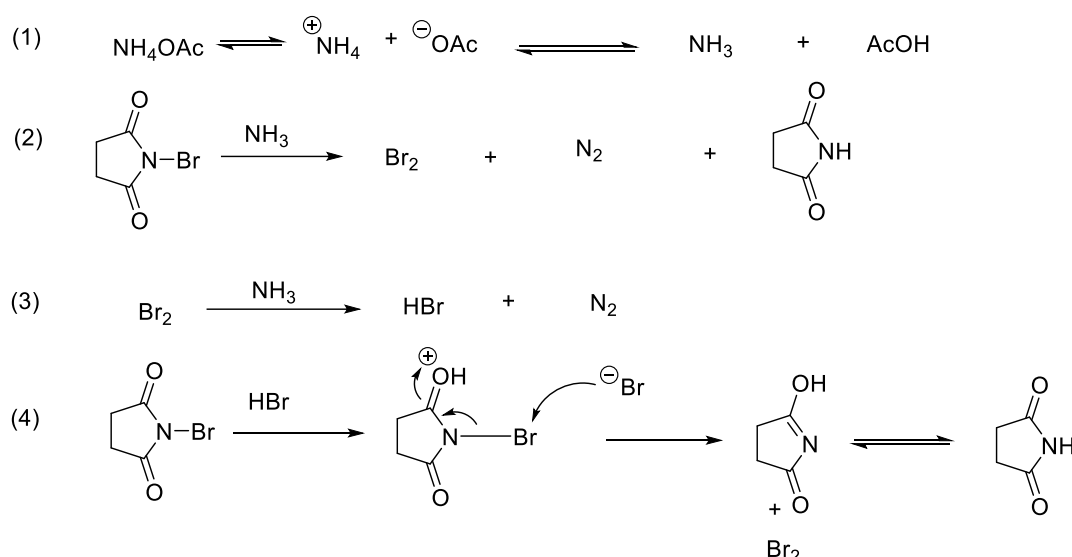
Na Tabela 2.5 estão apresentados os resultados espectroscópicos dos compostos **6a** obtidos nesta abordagem.

Tabela 2.5 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN) obtidos na reação de bromação para obtenção do composto **6a** segundo o procedimento descrito Martins *et al.*^[67].

Caraterização	7-Benziloxi-3-bromocoumarina (6a) ^[74]
η (%)	73
IV (ν _{max} , cm ⁻¹)	3040 (=CH), 2924 (CH ₂), 1773 (C=O), 1612 (C=C), 635 (C-Br)
¹ H-RMN (ppm)	8 (1H, s, ArH ₄), 7,42-7,34 (6H, m, ArH ₅ / ArH), 6,94 (1H, dd, J=2,3 e 8,6 Hz, ArH ₆), 6,89 (1H, d, J=2,1 Hz, ArH ₈), 5,13 (2H, s, CH ₂)
¹³ C-RMN (ppm)	162,1 (C=O), 157,5 (C7/C9), 155 (C7/C9), 144 (C4), 135 (ArC), 128,8 (ArC/C5), 128,5 (ArC/C4), 128,1 (ArC/C5), 127,5 (ArC/C5), 113,9 (C6/C3), 113,3 (C6/C3), 101,8 (C8), 70,7 (CH ₂)

Numa outra aproximação procedeu-se à bromação do composto **5a** através do uso de NBS, e de uma quantidade catalítica de NH_4OAc , tal como descrito por Das *et al.*^[75] O composto **6a** foi obtido num rendimento de 59%.

O mecanismo da reação encontra-se no Esquema 2.6. Tanemura *et al.* estudou a química que ocorre entre o NBS e o NH_4OAc antes de haver bromação na molécula pretendida^[76], e verificou que o primeiro passo caracteriza-se por uma simples dissociação do acetato de amónia, seguida de uma transferência de protão, formando assim amónia e ácido acético. O NBS na presença de amónia é reduzido a succinamida, N_2 e Br_2 , sendo que este último também é reduzido pela amónia, obtendo-se HBr e N_2 . O HBr formado irá polarizar a ligação N-Br através da protonação do oxigénio do carbonilo do NBS, colocando o átomo bromo deste mais eletrofílico, e logo mais suscetível para a formação de bromo molecular^[75]. De seguida ocorre uma adição eletrofílica do bromo à cumarina num mecanismo semelhante ao descrito anteriormente no Esquema 2.5.



Esquema 2. 6 - Mecanismo de formação de bromo molecular através da *N*-bromosuccinamida e acetato de amónia proposto por Tanemura *et al.*^[77]

Já a bromação recorrendo ao uso de bromo molecular não foi bem sucedida para o composto 7-hidroxycumarina tendo-se observado a formação de vários produtos resultantes da bromação em diferentes posições. Uma primeira observação é o facto de que nas outras reações a libertação de bromo molecular ocorre de forma muito mais suave em comparação ao método utilizando bromo molecular diretamente, levando a que o brusco aumento de concentração de bromo em solução leve a uma reação menos regioseletiva. Além disso a falta de um grupo protetor no grupo hidroxilo leva a que haja pouco impedimento estereoquímico nas posições à volta do hidroxilo, e sendo possível a bromação em diversas posições, e até a formação de composto multibromado, tal como apresentado na Figura 2.8. Estas suposições são apoiadas pelos estudos de bromação da 7-hidroxycumarina e dos seus derivados realizados por Ganguly *et al.* nos quais é possível verificar que a bromação poderá ocorrer nas posições 3, 6 e 8 da 7-hidroxycumarina^[77].

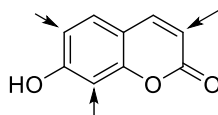


Figura 2. 8 - Representação da 7-hidroxycumarina com indicação dos possíveis locais de bromação.

O objetivo desta abordagem à síntese deste composto seria de evitar a proteção e desproteção da 7-hidroxycumarina, aumentando assim o rendimento total da síntese da 7-hidroxi-3-vinilcumarina pela via de síntese alternativa.

Já a síntese do composto **6c**, embora toda a cumarina inicial tenha sido consumida, foi de baixo rendimento devido ao facto de que a reação dá origem a diversos produtos, sendo apenas um deles o composto pretendido, o qual foi isolado com sucesso. Por IV consegue-se observar bandas a 2962, 2927 e 2852 cm^{-1} correspondentes ao etilo do grupo de proteção, duas bandas a 1739 e a 1712 cm^{-1} pertencentes ao carbonilo desse mesmo grupo e ao carbonilo da cumarina, respetivamente, assim como uma banda a 1610 cm^{-1} produzida pelas ligações C=C da cumarina. Quanto ao ^1H -RMN, a presença de um singuleto a 8,29 ppm correspondente ao protão da posição 4 é uma forte indicação de que houve bromação, pois este protão encontra-se bastante desblindado devido à presença de um átomo bromo da posição vizinha. A 7,61 ppm existe um duplete pertencente ao protão 5, o qual está acoplado com o protão 6 com um $J=8,6$ Hz, sendo que este último aparece como um duplo duplete a 7,2 ppm acoplado não só com o protão 6, mas também através de acoplamento *meta* com o protão 8 com um $J=2$ Hz. Também se verifica a presença de um quarteto a 4,3 ppm e de um tripleto a 1,34 ppm, a integrar para dois e três protões, respetivamente, os quais são característicos do grupo etilo do grupo de proteção.

Na Tabela 2.6 estão apresentados os dados espectroscópicos dos compostos obtidos neste método.

Tabela 2.6 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN) obtidos na reação de bromação com bromo para obtenção do composto **6c**.

Caraterização	3-bromo-7-etoxi carboniloxicumarina (6c)
η (%)	20
IV (ν_{max} , cm^{-1})	2962 (CH_3), 2927 (CH_2), 2852 (CH_2), 1739 (C=O grupo protetor), 1712 (C=O cumarina), 1610 (C=C)
^1H -RMN (ppm)	8,29 (1H, s, ArH4), 7,61 (1H, d, $J=8,6$ Hz, ArH5), 7,26 (1H, d, $J=2$ Hz, ArH8), 7,2 (1H, dd, $J=2,2$ e 8,5 Hz, ArH6), 4,3 (2H, q, $J=7,2$ e 14,3 Hz, CH_2), 1,34 (3H, $J=7$ Hz, CH_3)

Num outro ensaio procedeu-se à bromação de cumarinas através de CuBr_2 adsorvido em alumina neutra, método descrito por Thapliyal *et al.*^[78] como sendo uma forma de bromar cumarinas na posição 3 de forma bastante seletiva. Zhou *et al.* propôs que o CuBr_2 ao ser aquecido irá formar bromo^[79] e o mecanismo seguinte de bromação fosse semelhante ao descrito anteriormente.

No entanto através deste método, não foi possível obter os produtos pretendidos.

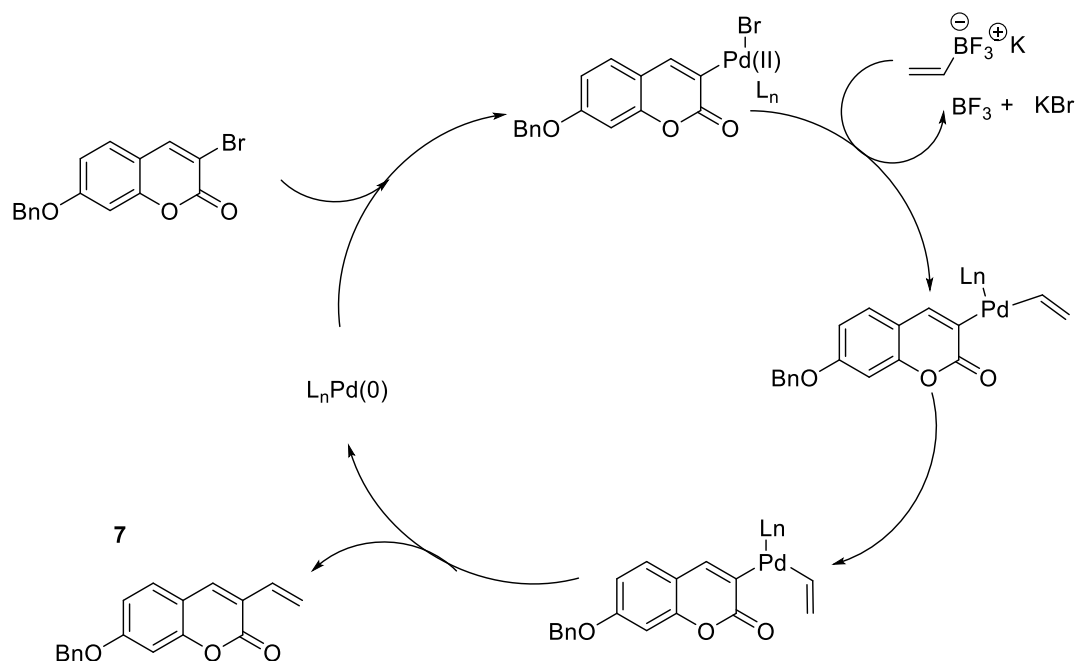
A reação com a 7-hidroxycumarina de modo a obter o composto **6b** foi completa, no entanto obtiveram-se um grande número de compostos. Além disso estes produtos, inicialmente brancos, quando aplicados em sílica ou alumina ficam amarelos, uma possível indicação de que se decompõem facilmente em condições minimamente ácidas. Isto foi comprovado através de ^1H -RMN pois estes compostos apresentam um número elevado de sinais a campo alto, o que não seria de esperar visto que a cumarina não possui alcanos na sua constituição. Ao contrário do descrito na literatura^[78], a bromação da posição 3 da 7-hidroxycumarina não foi possível. Além disso, as condições reacionais não são ideais, visto que o solvente possui um elevado ponto de ebulição e é um solvente pouco amigo do ambiente. Embora não se tenha conseguido sintetizar o produto, verificou-se através de c.c.d. que com a utilização de tolueno e à temperatura ambiente, se obtinha a mesma mistura complexa.

Quanto à síntese do composto **6c** através deste método, não houve qualquer consumo de cumarina de partida.

Comparando os quatro métodos utilizados verificou-se que o uso de Oxone[®]/HBr foi muito mais eficiente na bromação do composto **5a** do que o uso de NBS, verificando-se uma reação com menos produtos laterais e com um rendimento mais alto. Para a bromação do composto **5c**, embora se tenha conseguido sintetizar o produto **6c** através do uso de bromo molecular, a reação foi bastante desfavorável devido à quantidade de produtos obtidos na reação, o que baixou significativamente o rendimento.

1.6. Síntese da 7-benziloxi-3-vinilcumarina

Neste capítulo será discutido a síntese de 7-benziloxi-3-vinilcumarina (**7**) a partir da cumarina 7-benziloxi-3-bromocumarina (**6a**) através de uma reação de Suzuki, como foi descrito por Martins *et al.*^[67]. O mecanismo da reação é apresentado no Esquema 2.7. Após a adição oxidativa inicial da espécie de Pd(0) ao bromo heteroaromático, 3-bromocumarina, forma-se um intermediário de Pd(II) ocorrendo de seguida uma reação de transmetalção com o viniltrifluorborato. Após isomerização *trans-cis*, ocorre eliminação redutiva formando-se uma nova ligação C-C com formação da 3-vinilcumarina e regenera-se a espécie de Pd(0) que volta a entrar no ciclo catalítico^[80].



Esquema 2.7 - Ciclo reacional da reação de Suzuki utilizada para a síntese do composto **7**.

Embora por c.c.d. o consumo de material de partida tenha sido completo, a reação deu origem a quatro produtos, o que justifica o baixo rendimento obtido. No entanto, apenas se procedeu à elucidação estrutural do composto maioritário que era o pretendido.

No espectro de IV observa-se a 3064 e a 3033 cm^{-1} as bandas referentes às ligações $C_{sp^2}-H$ da cumarina e do anel aromático do grupo benzilo e a 2931 e 2874 cm^{-1} encontram-se as bandas *stretching* do CH_2 do grupo benzilo. O grupo carbonilo da cumarina deu origem a uma banda a 1713 cm^{-1} e as ligações $C=C$ da cumarina encontram-se a 1615 cm^{-1} .

Pelo espectro de 1H -RMN de próton verifica-se a presença de um singuleto a 7,65 ppm correspondente ao próton 4, o qual se encontra menos desblindado do que no composto **6a**, uma forte indicação que o átomo de bromo não se encontra mais na posição 3. Um multipletto a integrar para seis prótons de 7,44 a 7,38 ppm corresponde aos prótons do anel aromático do grupo benzilo, assim como do próton da posição 5 da cumarina. Encontra-se também o duplo dupletto a 6,92 ppm e o dupletto a 6,88 ppm atribuídos aos prótons 6 e 8 respetivamente, sinais semelhantes ao espectro de 1H -RMN do material de partida. No entanto ao comparar os espectros do composto **6a** com o do composto **7** (Figura 2.9), verifica-se no último a existência de sinais correspondentes ao sistema vinílico exocíclico, um duplo dupletto a 6,69 ppm com constantes de acoplamento de 11,4 e 17,6 Hz correspondente ao próton α , um duplo dupletto a 6,12 ppm correspondente ao próton β' , o qual possui um $J=17,6$ Hz devido ao acoplamento *trans* para com o próton α , assim como um $J=1$ Hz devido ao seu acoplamento com o próton β , e também um outro duplo dupletto referente ao próton β a 5,42 ppm o qual apresenta

acoplamento com o próton α em posição *cis* num $J=11,3$ Hz e também com o próton β' por uma pequena constante de acoplamento de 1 Hz.

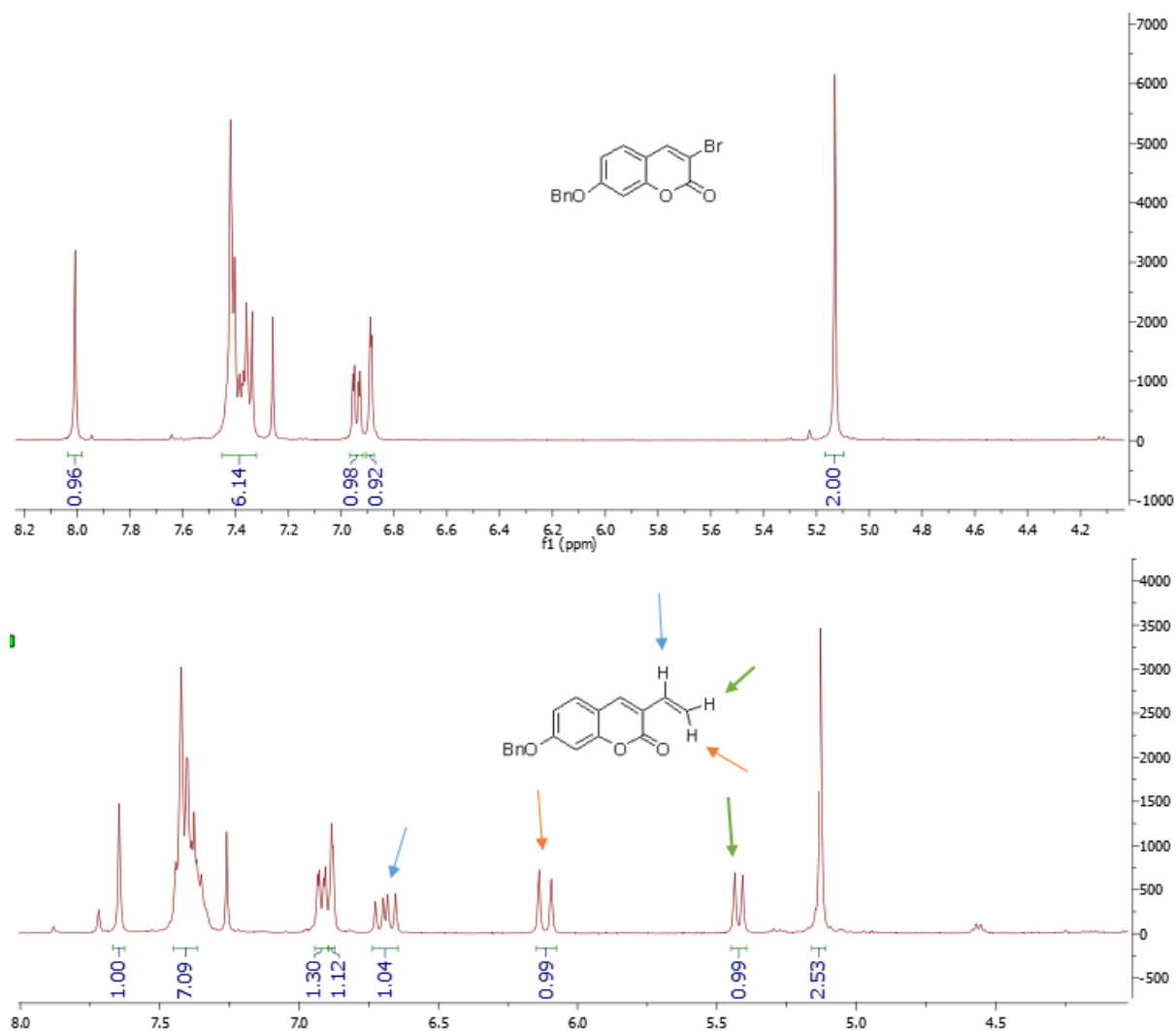


Figura 2. 9 - Comparação dos espectros de ¹H-RMN do composto **6a** (cima) e do composto **7** (baixo).

No espectro de carbono verifica-se o aumento do número de átomos em dois em comparação ao material de partida. Estes carbonos apresentam-se entre 130,6 e 118,2 ppm, e logo serão carbonos pertencentes ao grupo vinilo exocíclico.

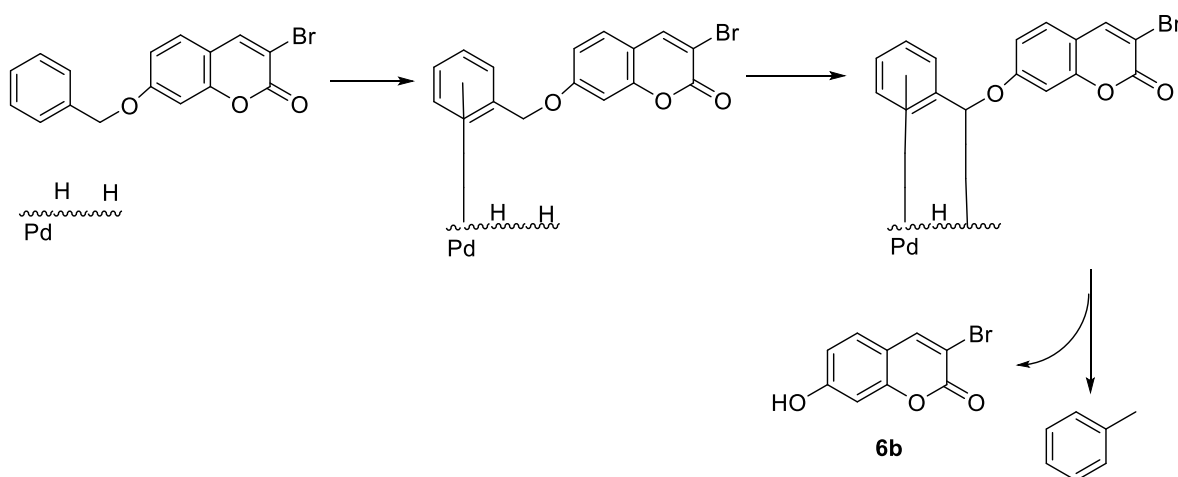
Na Tabela 2.7 encontram-se os dados espectroscópicos obtido para o composto **7**.

Tabela 2.7 - Rendimento e dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do composto **7** obtido na reação de Suzuki descrita por Martins *et al.*^[67].

Caraterísticas	7-benziloxi-3-vinilcumarina (7)
η (%)	27
IV	3064 (=CH), 3033 (=CH), 2931 (CH_2), 2874 (CH_2), 1713 (C=O), 1615 (C=C)
(ν_{max} , cm^{-1})	
^1H -RMN (ppm)	7,65 (1H, s, ArH4), 7,44-7,38 (6H, m, ArH5/PhH), 6,92 (1H, dd, $J=2,4$ e 8,6 Hz, ArH6), 6,88 (1H, d, $J=2,1$, ArH8), 6,69 (1H, dd, $J=11,4$ e 17,6 Hz, Ha), 6,12 (1H, dd, $J=1$ e 17,6 Hz, H β'), 5,42 (1H, dd, $J=1$ e 11,3Hz, H β), 5,28 (2H, s, OCH_2)
^{13}C -RMN (ppm)	161,6 (C-OBn/C=O), 160,5 (C-OBn/C=O), 154,8 (C9), 137,8 (C4/ArC), 136,8 (C4/ArC), 130,6 (C5/C α), 128,8 (ArC), 128,4 (C5/C α), 127,5 (ArC), 121,8 (C3/C β), 118,2 (C3/C β), 113,5 (C6/C10), 113,2 (C6/C10), 101,5 (C8), 70,6 (OCH_2)

1.7. Reação de hidrogenação

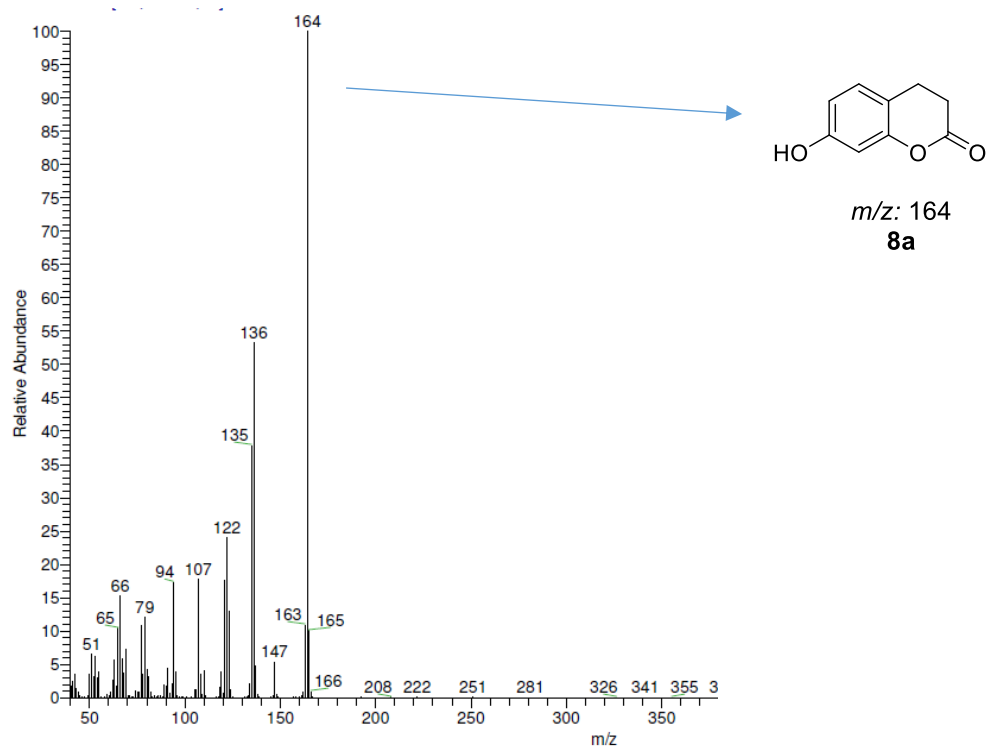
Neste capítulo será abordada a reação de hidrogenação na qual se tentará obter o composto 7-hidroxi-3-bromocumarina (**8**) através da desproteção do grupo benzilo do produto 7-benziloxi-3-bromocumarina, reação que foi realizada através de uma hidrogenação catalítica utilizando paládio adsorvido em carvão (Esquema 2.8).



Esquema 2.8 - Mecanismo de desproteção do grupo benzilo do composto **6a** utilizando uma hidrogenação catalítica, dando origem ao composto **6b**.

Através de c.c.d. verificou-se o consumo do material de partida, no entanto o produto só era visível através do uso de iodo, algo que não seria de esperar do produto pretendido, visto que as cumarinas são visíveis na lâmpada de UV. O crude da mistura reacional foi analisado por ^1H -RMN e por GC-MS. Foram detetadas duas estruturas no espectro de ^1H -RMN, na proporção de aproximadamente 2:1 (**8b**:**8a**), uma referente à 2,3-dihidro-7-hidroxycumarina (**8a**) e outra à 2,4-dihidroxipropanoato de etilo (**8b**). No cromatograma do GC-MS identificam-se dois picos, um maioritário com RT 16,10-16,21min (que apresenta o espectro de massa da Figura 2.10a) e um outro pico com RT 17,57-17,74 min (que apresenta o espectro de massa da Figura 2.10b).

a)



b)

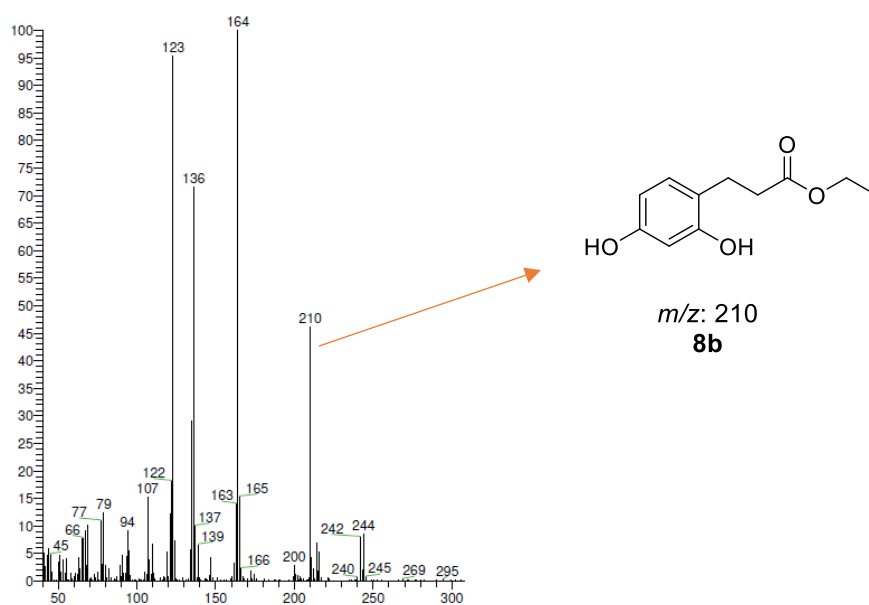


Figura 2. 10 - Identificação dos composto **8a** e **8b** no espectro de massa realizado ao crude da reação.

O composto **8a** no espectro de ^1H -RMN apresenta um duplete a 7 ppm, atribuído ao próton 5, com um $J=7,8$ Hz correspondente ao acoplamento vicinal para com o próton 6. Observa-se ainda um multiplete entre 6,62 e 6,59 ppm, integrando para os dois prótons aromáticos 6 e 8. Tem-se ainda dois tripletos a integrar para dois prótons a 2,9 e 2,76 ppm, os quais correspondem aos prótons das posições 3 e 4, e os quais acoplam entre si como é possível concluir através das constantes de acoplamento. A análise realizada ao composto está de acordo com a literatura^[81].

Quanto ao composto **8b** observa-se dois dupletos a 6,89 e 6,38 ppm com constantes de acoplamento de 7,4 e 7,8 Hz e que correspondem aos prótons 6 e 5, assim como um singuleto 6,42 ppm do próton 3. A existência de um quarteto a 4,13 ppm, a integrar para dois prótons, e de um triplete a 1,23 ppm a integrar para três prótons é característico do grupo etilo, e dois tripletos a 2,82 e 2,65 ppm, integrando cada um deles para dois prótons, são representativos dos grupos CH_2 do grupo propanoato. A análise deste composto está de acordo com a literatura^[82].

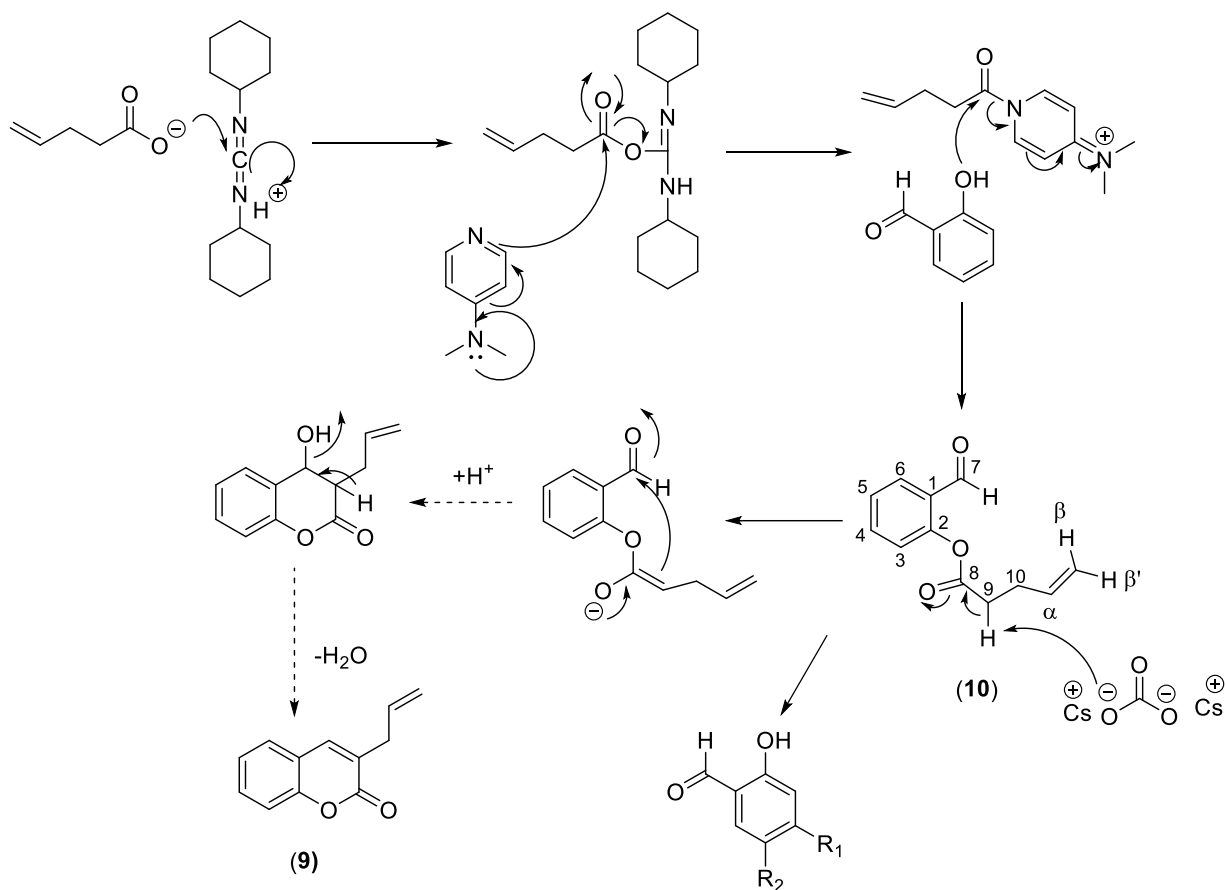
Os dados espectroscópicos destes compostos estão apresentados na Tabela 2.8.

Tabela 2.8 - Dados espectroscópicos (^1H -RMN e GC-MS) dos compostos obtidos na reação de desproteção de **6a**.

Caraterização	3,4-dihidro-7-hidroxicumarina (8a) ^[81]	2,4-dihidroxifenil-3-propanoato de etilo (8b) ^[82]
^1H -RMN (ppm)	7 (1H, d, $J=7,8$ Hz, ArH5), 6,62-6,59 (2H, m, ArH6/ArH8), 2,9 (2H, t, $J=6,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 2,76 (2H, t, $J=6,6$ Hz, CH_2COO)	6,89 (1H, d, $J=7,8$ Hz, ArH6), 6,42 (1H, s, ArH3), 6,38 (1H, d, $J=7,4$ Hz, ArH5), 4,13 (2H, q, $J=6,8$ Hz, OCH_2), 2,82 (2H, t, $J=5,6$ Hz, ArCH_2), 2,65 (2H, t, $J=5,8$ Hz, ArCH_2CH_2), 1,23 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3)
GC-MS (m/z)	164	210

1.8. Síntese de 3-alilcumarinas

Neste capítulo será discutido a síntese de 3-alilcumarina (**9**), tendo como princípio a mesma metodologia que foi adotada para a preparação de 3-vinilcumarinas segundo o processo descrito por Gordo *et al*^[41] alterando apenas o ácido utilizado, sendo nesta reação o ácido 4-pentenóico. A reação do ácido 4-pentenóico com DCC forma um derivado acilado intermediário que irá reagir com o grupo hidroxilo do salicilaldeído, quando na presença de uma quantidade catalítica de DMAP, formando assim o intermediário, 2-formilaril-pent-4-enoato (**10**). Filtrou-se a mistura reacional de modo a remover o derivado da ureia, e tratou-se o 2-formilaril-pent-4-enoato (**10**) com um conjunto diversificado de bases. Esperar-se-ia que a base iria promover a remoção do próton α ao carbonilo e a ciclização intramolecular formando assim a 3-alilcumarina (**9**) após uma eliminação E1cb (Figura 2.9). No entanto, independentemente da base utilizada apenas se obteve o produto de partida após uma reação de hidrólise.



Esquema 2. 9 - Mecanismo de formação de 3-alcumarinas (9).

Através de c.c.d. verificou-se o consumo total do aldeído, no entanto não foi possível sintetizar o composto (9), independentemente das condições reacionais utilizadas (Tabela 4.1). Para uma fácil atribuição por RMN ter-se-á em conta a numeração atribuída para o composto (10) na figura 2.9.

O composto (10) apresenta no seu ¹H-RMN um singuleto a 10,08 ppm referente ao protão do aldeído. A 7,85, 7,58, 7,35 e 7,14 ppm existem diversos sinais cada um integrando para um protão, os quais são respetivos aos protões do anel aromático. Pode-se constatar um multiplete de 5,94 a 5,84 ppm, o qual diz respeito ao protão α, assim como um duplo duplete a 5,14 ppm respetivo ao protão β', com constantes de acoplamento de 17,2 Hz devido ao acoplamento *trans* com o protão α e 1,4 Hz por causa do acoplamento com o protão β, e um duplo duplete a 5,07 ppm característico do protão β, com *J*=10,2 e 1,1 Hz, devido ao acoplamento *cis* com o protão α e do acoplamento com o protão β', respetivamente. Há ainda um tripleto a 2,75 ppm e um quarteto a 2,52 ppm, sendo que cada sinal integra para dois protões, e são correspondentes aos protões 9 e 10.

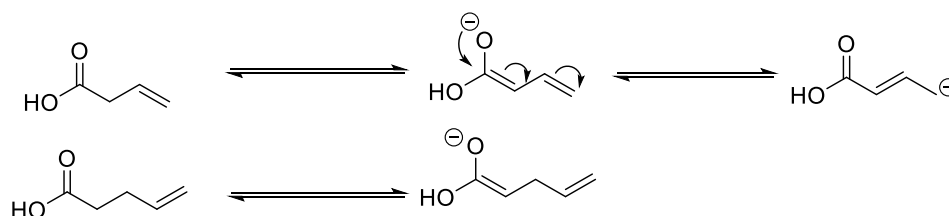
Quanto ao espetro de ¹³C-RMN, existe alguns sinais a campo baixo, um sinal a 188,7 ppm referente ao carbono do aldeído, um a 171,3 ppm referente ao carbono do carbonilo do éster e 151,7 ppm pertencente ao carbono 2 do anel aromático. Consegue-se ainda observar cinco carbonos na zona aromática, assim como um sinal referente ao carbono α. A 116 ppm encontra-se o sinal do carbono β e a campo mais alto, 33,3 e 28,6 ppm, encontram-se os carbonos 9 e 10.

Na Tabela 2.9 encontra-se os dados espectroscópicos do composto intermediário (**10**) obtido na reação.

Tabela 2.9 - Dados espectroscópicos (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do composto **10**.

Caraterização	2-formilfenil pente-4-enoato (10)
^1H -RMN (ppm)	10,08 (1H, s, CHO), 7,85 (1H, dd, $J=1,5$ e $7,7$ Hz, ArH), 7,58 (1H, m, ArH), 7,35 (1H, t, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,14 (1H, d, $J=8,2$ Hz, ArH), 5,94-5,84 (1H, m, H_α), 5,14 (1H, dd, $J=1,4$ e $17,2$ Hz, H_β'), 5,07 (1H, dd, $J=1,1$ e $10,2$ Hz, H_β), 2,75 (2H, t, $J=7,4$ Hz, H_9), 2,52 (2H, m, H_{10})
^{13}C -RMN (ppm)	188,7 (CHO), 171,3 (C8), 151,7 (C2), 136,2 (C α /ArC), 135,3 (C α /ArC), 131 (ArC), 128,1 (ArC), 126,4 (ArC), 123,5 (ArC), 116 (C β), 33,3 (C9), 28,6 (C10)

Uma possível explicação para o facto deste tipo de cumarina não ser possível de sintetizar por este método poderá ser a acidez do protão α do ácido. Como se pode observar na Esquema 2.10, o ácido 3-butenóico consegue apresentar mais formas de ressonância aumentando assim a acidez do protão α . No caso do ácido 4-pentenóico isso já não se verifica, baixando consideravelmente a acidez do protão, e dificultando, ou até impossibilitando a sua remoção.



Esquema 2.10 - Estruturas de ressonância do ácido 3-butenóico (cima) e do ácido 4-pentenóico (baixo).

A 3-ailcumarina já foi sintetizada por diversos cientistas, ao utilizarem reagentes organometálicos ou catalisadores de paládio^{[83] [84]}, mas nunca utilizando reações de ciclização. No entanto, este resultado seria de esperar, visto que nos estudos realizados por Wojtasiewicz *et al.*, este autor conseguiu ciclar uma estrutura semelhante em baixo rendimento e os produtos da decomposição (Esquema 1.8), e como o protão do pentenoato será ainda menos ácido do que nesse mesmo estudo, é normal não haver remoção do mesmo para ocorrer ciclização do composto.

1.9. Síntese e caracterização de polímeros

Neste capítulo serão discutidas as reações de polimerização nas quais se utilizou um só monômero. O objetivo consistia apenas em verificar quais seriam as condições reacionais ideais para os seguintes monômeros: estireno, acrilato de metilo, acrilamida, isopropilacrilamida.

Estas reações foram levadas a cabo através do uso de agentes radicalares, o AIBN no caso do estireno, do acrilato de metilo e da isopropilacrilamida e do APS/ TEMED no caso da acrilamida. No entanto o mecanismo reacional é semelhante diferindo apenas no iniciador radicalar para todas elas e o qual já foi abordado na introdução desta dissertação (Esquema 1.11). Na Tabela 2.10 estão apresentados os dados espectroscópicos dos polímeros sintetizados, assim como os tempos de reação.

As reações para a síntese dos compostos (11a) e (11d) foram seguidas por c.c.d. e verificou-se o consumo total do monômero inicial. A reação (11b) foi seguida c.c.d. utilizando permanganato de potássio como revelador. A reação (11c) foi parada devido à mistura reacional ter ficado gelatinosa, característico da poliacrilamida.

Como o estireno é um hidrocarboneto composto apenas por duplas ligações, o composto (11a) foi facilmente identificado no espectro de IV, devido à presença de bandas correspondentes ao *stretching* das ligações $C_{sp^3}-H$ da cadeia polimérica a 2918, 2849 e 1452 cm^{-1} e uma banda a 697 cm^{-1} correspondente ao grupo benzeno, que é característica deste polímero^[85]. O espectro de 1H -RMN apresenta uma característica destes compostos poliméricos que é o aparecimento de sinais largos (Figura 2.11) tendo-se identificado dois multipletos, um de 7,1 a 7,06 ppm que integra para dois prótons e outro de 6,6 a 6,47 ppm que integra para três prótons, sendo estes os sinais referentes ao anel aromático. É ainda possível identificar dois multipletos a 1,86 e 1,44 ppm, os quais integram para um e dois prótons, respetivamente, e correspondendo aos CH e CH_2 da cadeia do polímero^[86].

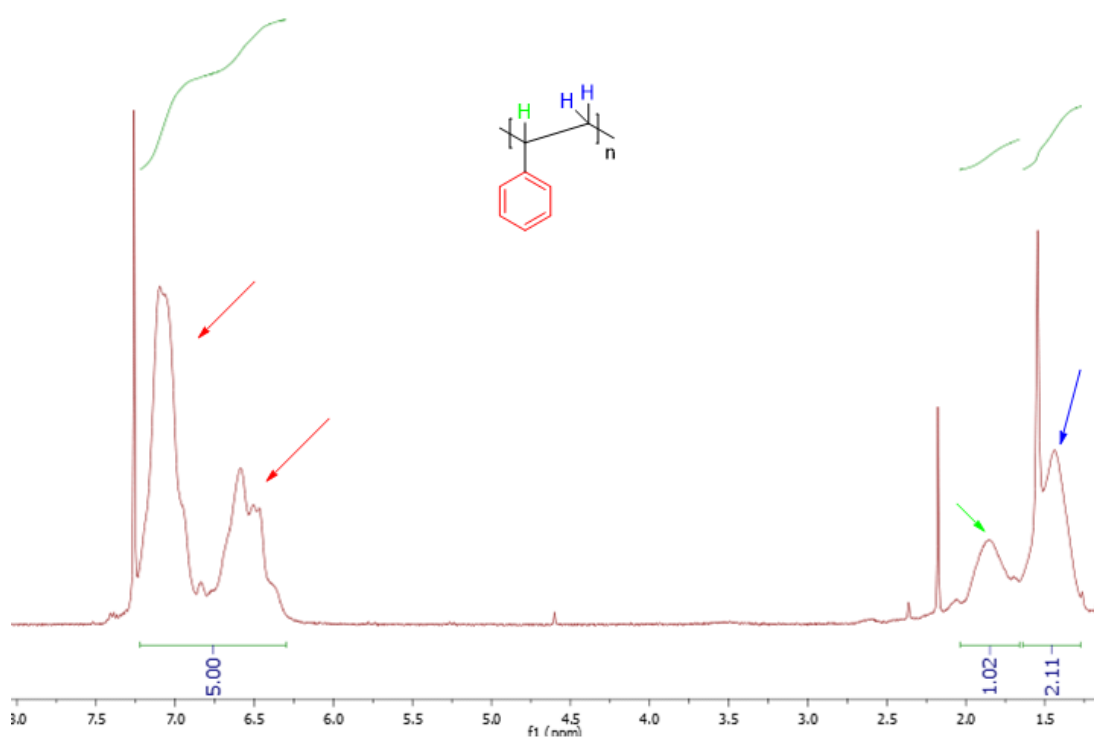


Figura 2.11 - Espectro de ^1H -RMN do composto **11a** com estrutura do composto e respectiva indicação dos prótons do espectro.

Através do espectro de ^{13}C -RMN verifica-se a presença de seis sinais entre 144,4 e 127,5 ppm correspondentes aos carbonos do anel aromático, e a 29,7 e 28,6 ppm, os sinais dos CH e CH_2 da cadeia do polímero. O procedimento permitiu a obtenção de um polímero de massa molar média em número de 2289 u.m.a, uma massa molar média em peso de 2584 u.m.a. e uma polidispersividade de 1,13. A título de exemplo, o pico de massa 2222 u.m.a. corresponde a vinte unidades de estireno, um íon de cloro e um cátion de prata. Através da Figura 2.12 consegue-se observar que existem diversos polímeros com uma diferença de 104 g/mol, a qual é a massa molar do estireno.

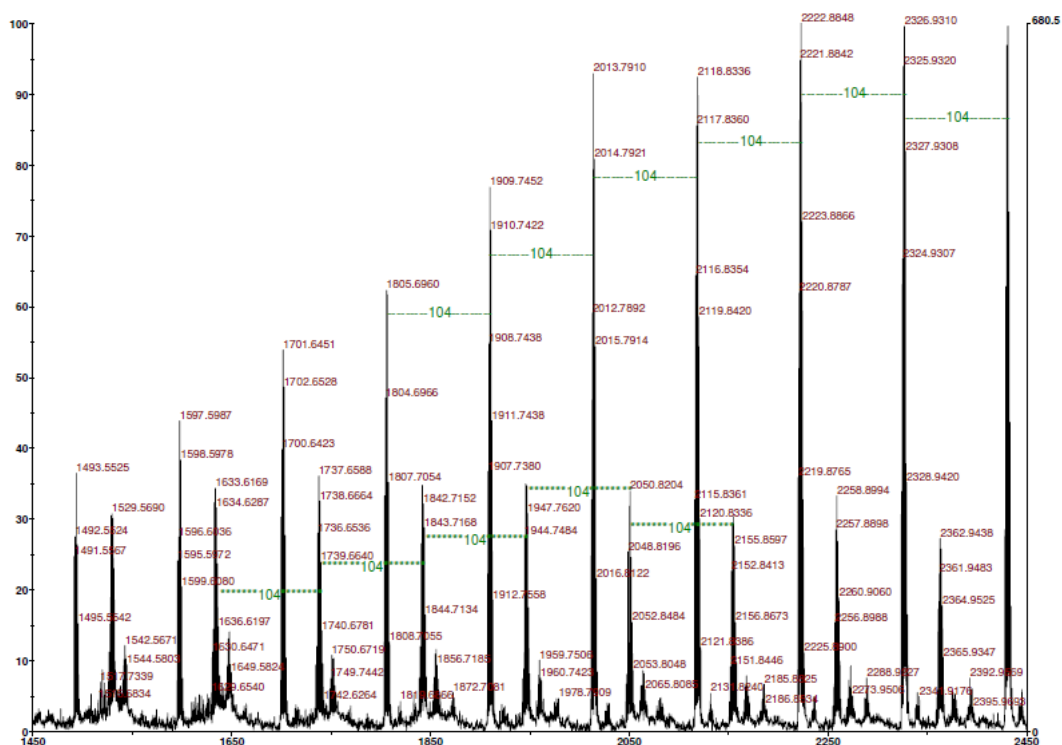


Figura 2. 12 - Espectro de massa do composto **11a** realizado em dinatrol+prata com as respectivas diferenças de massa entre os diversos polímeros.

No caso do polímero de acrilato de metilo (**11b**), este pode ser identificado no IV através de bandas correspondentes ao estiramento das ligações $C_{sp^3}-H$ dos grupos CH_2 e CH a 2849 e 1438 cm^{-1} assim como do carbonilo a 1735 cm^{-1} , bastante característico do poliacrilato de metilo. No espectro de 1H -RMN encontra-se um sinal a $3,65\text{ ppm}$, o qual corresponde ao grupo metilo do metoxilo, dois multipletos a $2,29$ e $1,91\text{ ppm}$, correspondentes aos prótons do CH_2 e um multipletos a $1,67\text{ ppm}$ que corresponde ao próton do CH da cadeia do polímero. Pelo espectro de ^{13}C -RMN observa-se um sinal a $174,9\text{ ppm}$ correspondente ao carbonilo do éster, e três sinais a campo alto a $51,7$, $41,3$ e $34,8\text{ ppm}$ que correspondem respectivamente ao grupo metilo, CH e CH_2 . Os resultados obtidos são suportados pela literatura^[87].

A poliacrilamida (**11c**) apenas foi caracterizada por IV devido a esta ser insolúvel em todos os solventes disponíveis no laboratório, não sendo possível de a caracterizar via RMN. Pelo IV nota-se a existência de duas bandas a 3343 e 3285 cm^{-1} referentes à amina primária, verifica-se a presença de ligações $C_{sp^3}-H$ a 2931 cm^{-1} , a 1655 cm^{-1} encontra-se a banda correspondente ao grupo carbonilo da amida. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura^[88].

Relativamente ao polímero de *N*-isopropilacrilamida (**11d**), no IV existe uma banda a 3299 e a 1549 cm^{-1} correspondente à amina secundária, a 2973 , 2934 e 2876 cm^{-1} encontram-se as bandas referentes às ligações $C_{sp^3}-H$, e a 1644 cm^{-1} que se atribui ao carbonilo da amida. Através do espectro de RMN de próton pode-se confirmar a existência de um singuleto a $8,08\text{ ppm}$ do próton da amina, a $3,95$ e $3,29\text{ ppm}$ existem multipletos a integrar para um próton correspondente ao CH da cadeia polimérica e do CH do grupo isopropilo, respectivamente. Os multipletos a $2,07$ e $1,74\text{ ppm}$ dizem

respeito aos prótons do CH₂ da cadeia do polímero e a 1,09 ppm encontra-se um multiplete a integrar para seis prótons e que diz respeito aos CH₃ do isopropilo. Ao comparar com a literatura verificou-se que os resultados coincidem ^[47].

As sínteses dos compostos (**11a**), (**11b**) e (**11c**) foram realizadas sem quaisquer problemas com o uso de AIBN em (**11a**) e (**11b**) e de APS/TEMED no composto (**11c**) como iniciadores de radicais, e tempos de reação de 24 horas, 48 horas e 30 minutos, respetivamente. Os compostos (**11a**) e (**11b**) foram facilmente precipitados. A síntese do composto (**11d**) revelou-se complicada, além de só ter sido possível a polimerização em dioxano, o material de partida demora muito tempo a ser todo consumido, cerca de 72 horas. Além disso, uma das maiores dificuldades sentidas nesta reação foi conseguir precipitar o polímero.

Tabela 2.10 - Dados espectroscópicos (IV, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, M_w, M_n e polidispersividade) e tempos de reação dos polímeros sintetizados (**11a-d**).

Caraterização	Poliestireno (11a) ^[85] ^[86]	Poliacrilato de metilo (11b) ^[87]	Poliacrilamida (11c) ^[88]	Poli-isopropilacrilamida (11d) ^[47]
IV (ν_{\max} , cm ⁻¹)	3085 (=CH), 3060 (=CH), 3023 (=CH), 2918 (CH ₂), 2849 (CH), 1601 (C=C), 1493 (C=C), 1452 (CH ₂), 697 (Ph)	2955 (CH ₃), 2849 (CH ₂), 1735 (C=O), 1438 (CH ₂)	3343 (NH ₂), 3285 (NH ₂), 2931 (CH/CH ₂), 1655 (C=O), 1604 (NH ₂), 1420 (CH ₂), 1322 (CH)	3299 (NH), 2973 (CH ₃), 2934 (CH ₂), 2876 (CH), 1644 (C=O), 1546 (NH), 1461 (CH ₂)
¹ H-RMN (ppm)	7,1-7,06 (2H, bl, ArH), 6,6-6,47 (3H, bl, ArH), 1,86 (1H, bl, CH), 1,44 (2H, bl, CH ₂)	3,65 (3H, bl, OCH ₃), 2,29 (1H, bl, CHCOOMe), 1,91 (1H, bl, CH ₂), 1,67 (1H, bl, CH ₂)		8,08 (1H, s, NH), 3,95 (1H, bl, CH), 3,29 (1H, bl, CH(CH ₃) ₂), 2,07 (1H, bl, CH ₂), 1,74 (1H, bl, CH ₂), 1,09 (6H, bl, CH ₃)
¹³ C-RMN (ppm)	144,4 (ArC), 135,5 (ArC), 128,8 (ArC), 128,5 (ArC), 128,1 (ArC), 127,5 (ArC), 29,7 (CH), 28,6 (CH ₂)	174,9 (C=O), 51,7 (OCH ₃), 41,3 (CH), 34,8 (CH ₂)		
Mw (u.m.a.) Mn (u.m.a.) Polidispersividade	2584,33 2289,7 1,13			
Tempo de reação	24h	48h	30 min	Ensaio 1: n.d. Ensaio 2: 72h

1.10. Síntese e caracterização de co-polímeros de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas

Neste capítulo serão discutidas as reações de co-polimerização entre o acrilato de metilo e as 3-vinilcumarinas sintetizadas (**1a**, **1c** e **1f**), numa razão molar de 5:1, utilizando como solvente acetonitrilo seco e desarejado. Todas as reações foram realizadas recorrendo a reações radiculares com o uso de AIBN como iniciador de radicais, sendo que o tempo de reação variou consoante a 3-vinilcumarina utilizada. Os dados espectroscópicos dos co-polímeros (**12a-c**) assim como os tempos de reação estão apresentados na Tabela 2.12.

Todas as reações foram seguidas c.c.d. havendo sempre consumo de ambos os monómeros.

O composto (**12a**), sintetizado através da co-polimerização entre o acrilato de metilo e a 3-vinilcumarina (**1a**), apresenta no espectro de IV bandas a 2998, 2954 e 2851 cm^{-1} correspondentes as ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia polimérica, a 1739 cm^{-1} verifica-se a existência de uma banda alargada do carbonilo do acrilato de metilo, a qual sobrepõe a banda do carbonilo da cumarina, e a 1611 cm^{-1} há uma banda referente às ligações $\text{C}=\text{C}$ da cumarina (Figura 2.13).

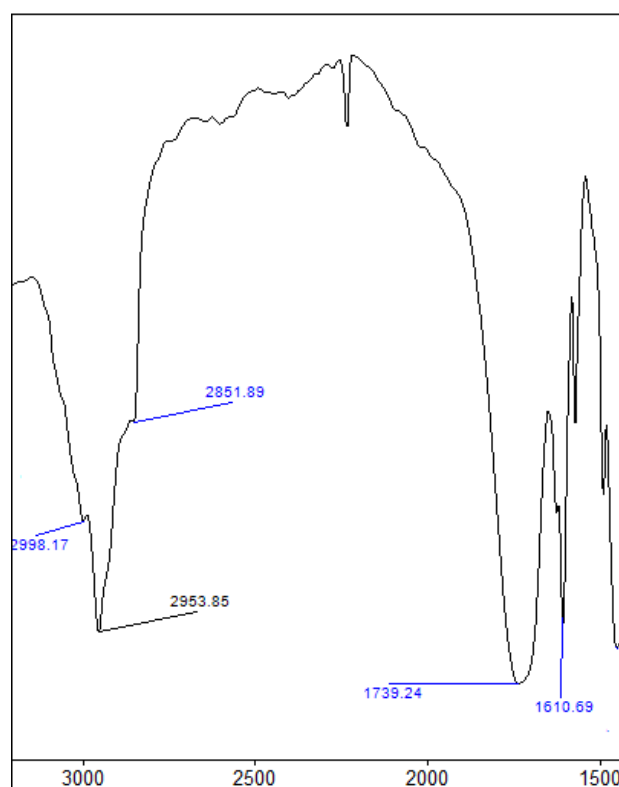


Figura 2.13 - Ampliação do espectro IV do composto **12a** com as respectivas atribuições.

Através do espectro de ^1H -RMN é possível verificar a existência de um multipletto entre 7,62 e 7,29 ppm, que são correspondentes prótons da cumarina, um singuleto largo a 3,65 ppm característico do grupo metoxilo do monómero acrilato de metilo, e multipletos a 2,29 ppm e 1,92 a 1,67 ppm referentes ao CH e CH_2 da cadeia polimérica. O co-polímero sintetizado possuía uma massa molar média em número de 1183 u.m.a., uma massa molar média em peso de 1235 u.m.a. e uma polidispersividade de 1,04. Através do espectro de massa não é possível retirar nenhuma conclusão

acerca da composição em número dos monómeros na composição final do polímero visto que a massa da cumarina é o dobro do acrilato de metilo. Por exemplo o pico de massa de 1295 u.m.a. é composto por uma unidade do iniciador de radicais, um catião de sódio e um número variável de unidades de acrilato de metilo e 3-vinilcumarinas, pois são possíveis diversas combinações. No entanto devido à presença no espectro de ^1H -RMN dos sinais característicos da zona aromática da cumarina, pode-se pressupor que a cumarina foi inserida no co-polímero com sucesso (Figura 2.14).

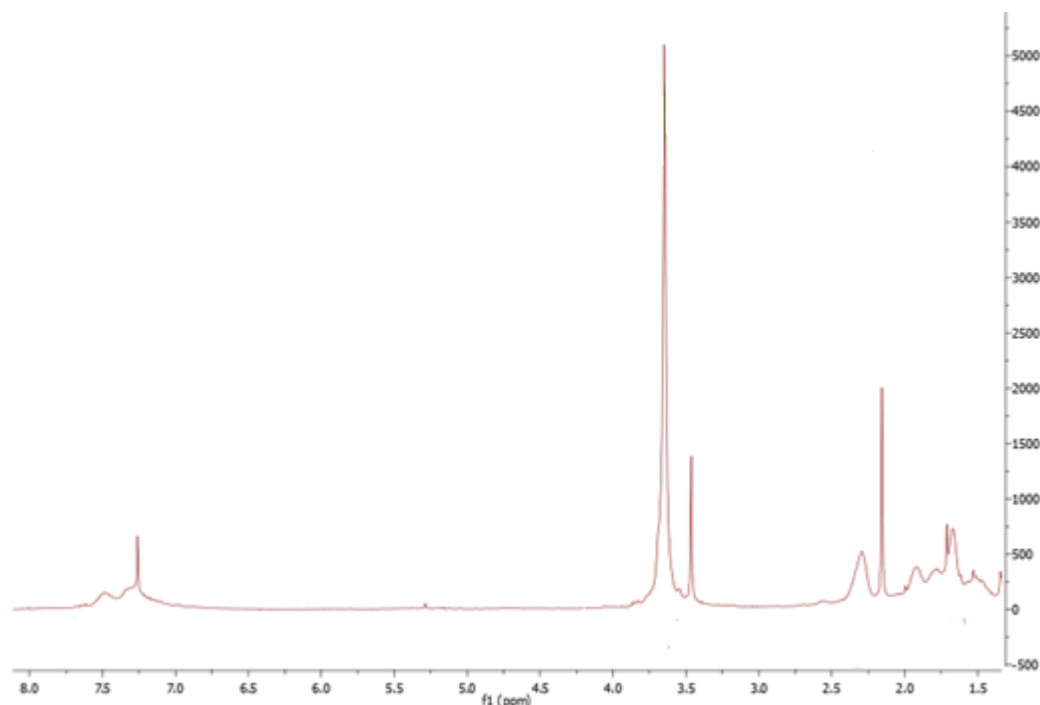


Figura 2.14 - Espectro de ^1H -RMN do composto **12a**.

O composto (**12b**) foi obtido através da reação de co-polimerização entre o acrilato de metilo e a cumarina (**1f**). Através de IV verifica-se a presença de bandas pertencente à 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**), tais como uma banda do grupo hidroxilo a 3331 cm^{-1} e a 1739 cm^{-1} aparece a banda larga devido aos dois grupos carbonilo do acrilato de metilo e da cumarina. Por ^1H -RMN há um multipletto entre 7,5-7,15 ppm devido aos prótons das posições 5 e 4 e a campo mais alto centrado a 6,75 ppm devido os prótons *orto* ao grupo hidroxilo das posições 6 e 8 da cumarina, assim como sinais a 2,33 e 2,15 ppm que dizem respeito ao esqueleto carbonado da cadeia do polímero. Também se identifica um singuleto largo a 3,65 ppm característico do grupo metoxilo do monómero de acrilato de metilo (Figura 2.15).

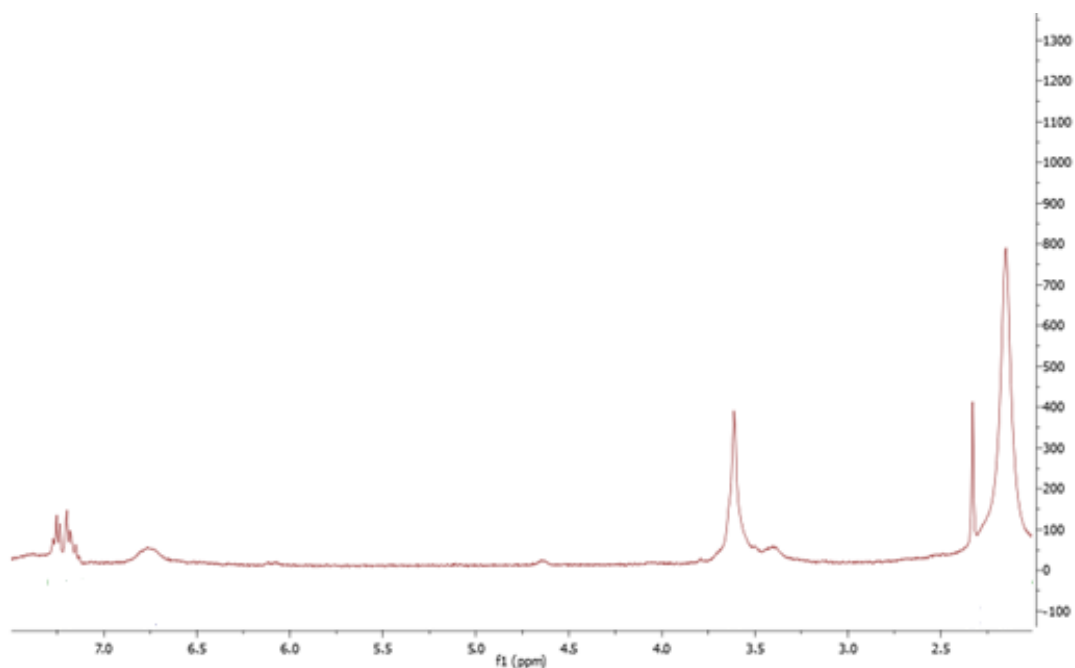


Figura 2.15 - Espetro de ^1H -RMN do composto (**12b**).

Obteve-se um co-polímero com massa molar média em número de 941 u.m.a., uma massa molar média em peso de 997 u.m.a. e uma polidispersividade de 1,04. No espectro de massa (Figura 2.16) assinalou-se a composição de um dos sinais do co-polímero que possuem subunidades de cumarina, como por exemplo o sinal com m/z de 1531 u.m.a., composto por dez monómeros de acrilato de metilo e três monómeros de 7-hidroxi-3-vinilcumarina.

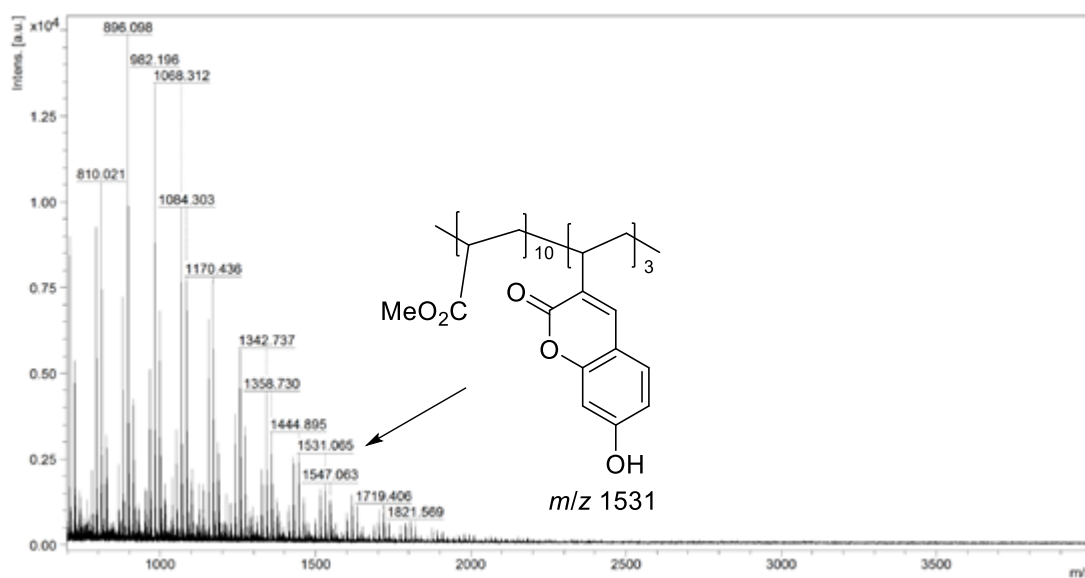
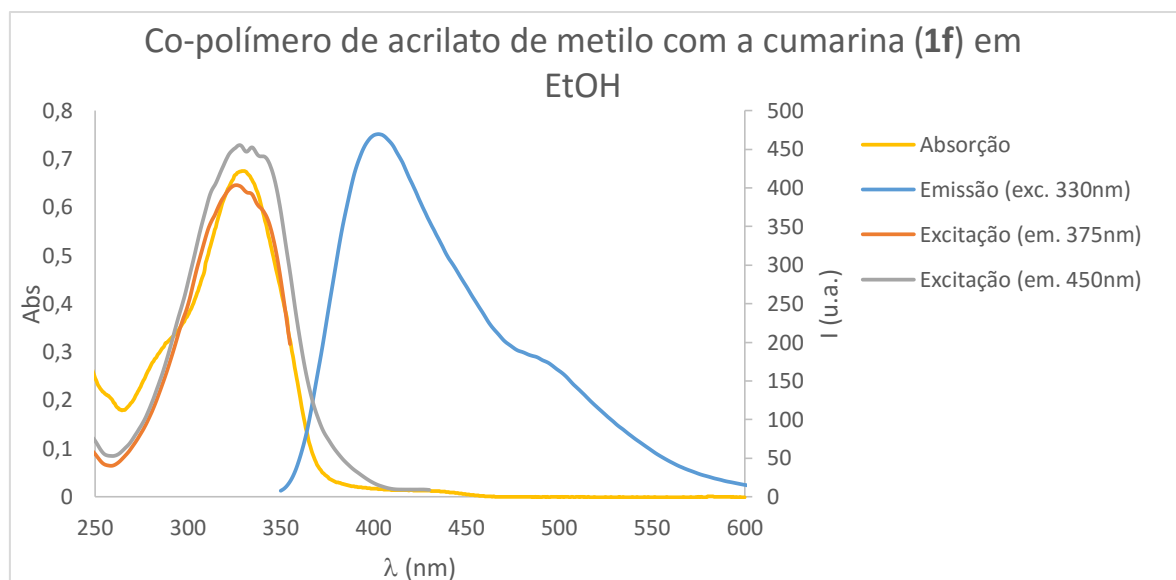


Figura 2.16 – Espetro de MALDI do composto **12b** com representação do polímero de m/z de 1531 u.m.a.

Como o grupo vinil desaparece após a polimerização, há numa diminuição do sistema de ligações insaturadas conjugadas, o que se traduz numa diminuição do máximo de absorção por parte do cromóforo centrado na cumarina. Como se observa na Figura 2.17a, o λ_{max} em condições neutras decresce de 346 nm para 330 nm, sendo 346 nm o máximo de absorção do monómero cumarina (**1f**) (Figura 2.2) e 330 nm o máximo de absorção que o co-polímero (**12b**) apresenta. O mesmo observa-se no máximo de emissão, passando de 431 nm (Tabela 2.2) no monómero para 403 nm no co-polímero, observando-se um alongamento da banda de emissão, devido ao facto de que se está na presença de um cromóforo idêntico à 7-hidroxycumarina (Tabela 2.2), e como tal apresenta um comportamento similar a esta, tal como foi referido no capítulo 2.2^[69]. Em condições básicas (Figura 2.17b) verifica-se uma situação similar, sendo que o co-polímero (**12b**) absorve a 372 nm e o monómero (**1f**) a 363,5 nm. A emissão do monómero (**1f**) aumentou de 447 nm para 460 nm no co-polímero (**12b**). Todas as absorções e emissões obtidas no composto (**12b**) são bastante próximas dos valores obtidos para a 7-hidroxycumarina (Tabela 2.2). Também é importante salientar que os desvios de Stokes da 7-hidroxycumarina e o co-polímero são idênticos, sendo eles em condições neutras de 5329 cm⁻¹ para a 7-hidroxycumarina e de 5489 cm⁻¹ para o composto (**12b**), e em condições básicas de 5264 cm⁻¹ para a 7-hidroxycumarina e de 5489 cm⁻¹ para o composto (**12b**). Como os espectros de excitação possuem uma boa sobreposição com os espectros de absorção pode-se concluir que apenas existe uma espécie a emitir fluorescência. Os valores dos máximos de absorção, emissão e desvios de Stokes do composto (**12b**) estão presentes na Tabela 2.11.

a)



b)

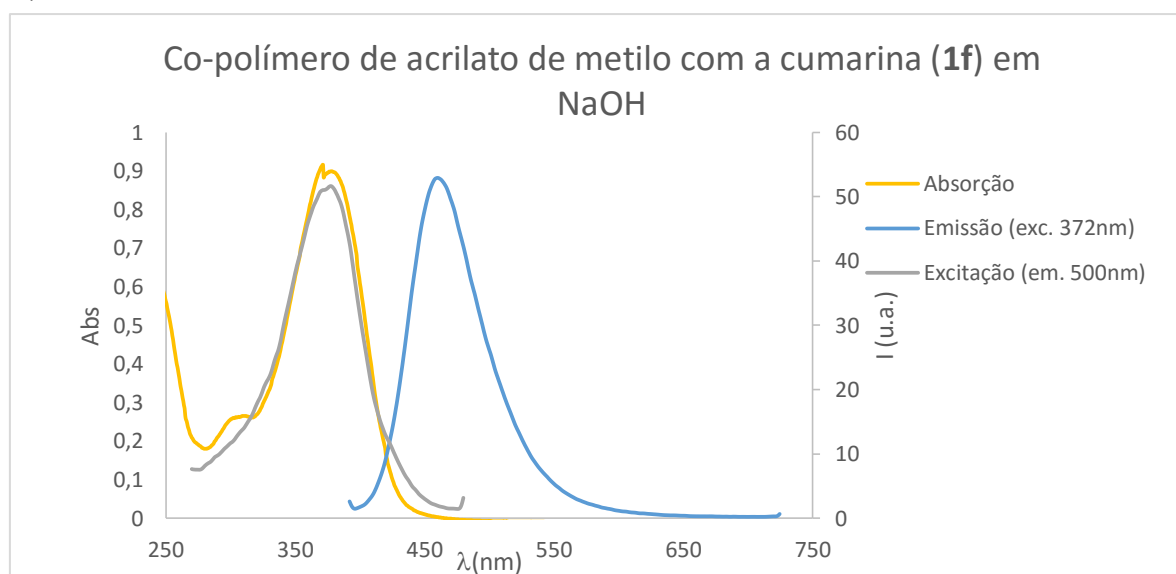


Figura 2.17 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto **12b** em condições neutras a) e b) básicas.

Tabela 2.11 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto **12b** em condições neutras e básicas.

	Etanol	NaOH
λ_{max} Absorção (nm)	330	372
λ_{max} máxima (nm)	403	460
Desvio de Stokes (cm^{-1})	5489	5143

O composto (**12c**) foi sintetizado através de uma polimerização entre o acrilato de metilo a 7-metoxi-3-vinilcumarina (**1c**). No espectro de IV este composto apresenta uma banda a 3063 cm^{-1} correspondente às ligações $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ da cumarina, a 2956 cm^{-1} uma banda de *stretching* intensa pertencente aos CH_3 dos grupos metoxilos da cumarina e do acrilato de metilo e a 2844 cm^{-1} uma banda *stretching* produzida pelos grupos CH_2 do esqueleto da cadeia polimérica. A 1729 cm^{-1} observa-se uma banda de carbonilo larga, que pertencerá ao acrilato de metilo, mas que devido a ser tão intensa suprimiu o carbonilo da cumarina, e por fim uma banda a 1612 cm^{-1} correspondente às ligações $\text{C}=\text{C}$ da cumarina.

Através de ^1H -RMN é possível observar o próton 4 da cumarina (**1c**) como um multipeto a 7,81 ppm, entre 7,43 e 7,37 ppm existe um multipeto correspondente ao próton 5 da cumarina e entre 6,93 e 6,82 ppm observa-se um multipeto pertencente aos prótons 6 e 8, os quais estão na posição *orto* em relação ao grupo metoxilo. Consegue observar dois multipetos a 3,86 e 3,65 ppm que correspondem aos prótons do grupo metoxilo da cumarina e do acrilato de metilo, respetivamente. A campo alto, existem três multipetos a 2,3, 1,93 e 1,69 ppm que correspondem aos prótons da cadeia carbonado do polímero.

Obteve-se um co-polímero com massa molar média em número de 899 u.m.a., uma massa molar média em peso de 975 u.m.a. e uma polidispersividade de 1,08. No espectro de massa (Figura 2.18) assinalou-se a composição de um dos sinais do co-polímero que possuem subunidades de cumarina, como por exemplo o sinal com m/z de 1142 u.m.a., composto por sete monómeros de acrilato de metilo e três monómeros de 7-metoxi-3-vinilcumarina e um catião de prata.

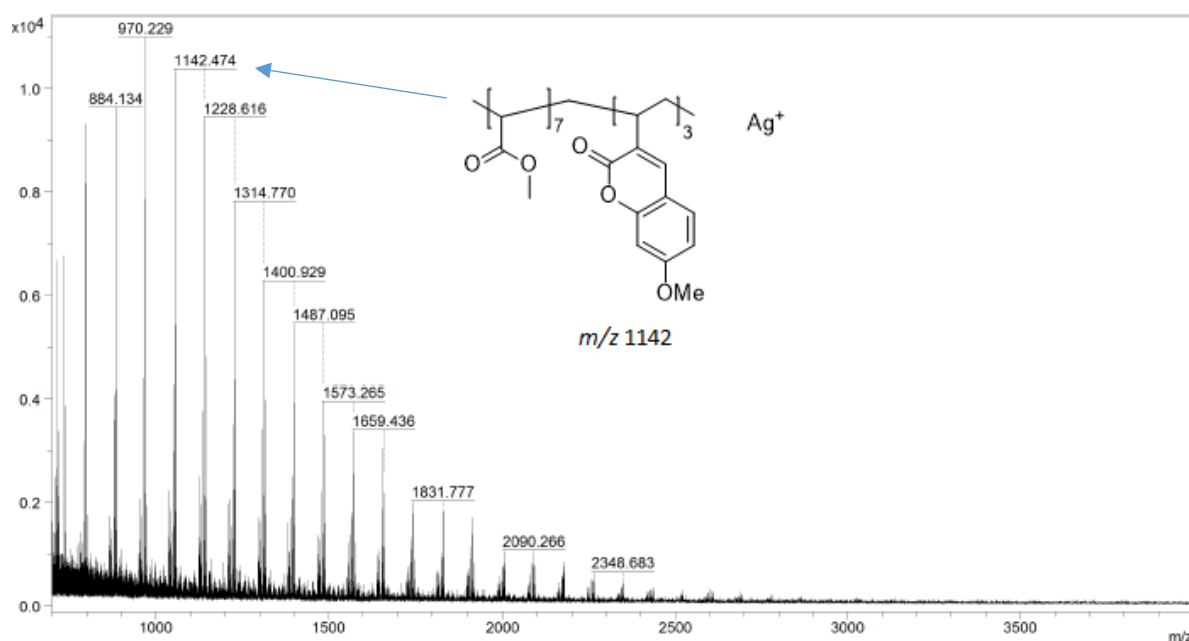


Figura 2.18 - Espectro de MALDI do composto **12c** com representação do polímero de m/z de 1142 u.m.a.

Para a síntese do composto (**12a**) foram realizados dois ensaios, um em que se adicionava todo o AIBN ao início da reação e outro em que se adicionava o AIBN ao longo da reação sempre que se observava que ainda havia material de partida. Verificou-se que ao adicionar AIBN ao longo da reação fazia com que todos os materiais de partida fossem consumidos em 24 horas e obtendo-se maior quantidade de produto, enquanto que no outro ensaio demorou 48 horas havendo menor formação do composto. Para o composto (**12b**) realizou-se apenas um ensaio, adicionando-se o AIBN aos poucos durante 48 horas tendo-se obtido excelentes resultados. Para o composto (**12c**) realizaram-se dois ensaios, um em que se adicionou metade do AIBN a cada 24 horas, tendo a reação terminado em 72 horas, e um outro ensaio em que se adicionou ao longo de um dia o AIBN dissolvido em ACN com o auxílio de um injetor automático, tendo a reação terminado em 48 horas. Embora no primeiro ensaio a reação tenha demorado mais a terminar, obteve-se melhores resultados. Pode-se concluir que a adição gradual do AIBN em estado sólido permite a obtenção de co-polímeros de acrilato de metilo e 3-vinilcumarinas em maior quantidade, no entanto através deste método o AIBN no meio reacional será consumido mais rapidamente.

Tabela 2.12 - Dados espectroscópicos (IV, ¹H RMN, UV e ESI-MS) e tempos de reação dos co-polímeros sintetizados de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (**12a-c**).

Caraterização	Co polímero de acrilato de metilo com 3-vinilcumarina (12a)	Co polímero de acrilato de metilo com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (12b)	Co polímero de acrilato de metilo com 7-metoxi-3-vinilcumarina (12c)
IV (ν_{\max} , cm ⁻¹)	2998 (CH), 2954 (CH ₃), 2851 (CH ₂), 1739 (C=O), 1610 (C=C)	3331 (OH), 2954 (CH ₃), 2931 (CH ₂), 1739 (C=O), 1611 (C=C)	3063 (=CH), 2956 (CH ₃), 2844 (CH ₂), 1729 (C=O), 1612 (C=C)
¹ H-RMN (ppm)	7,62-7,29 (bl, ArH cumarina), 3,65 (bl, OCH ₃), 2,29 (bl, CHCOOMe), 1,92-1,67 (bl, CH ₂)	7,5-7,15 (bl, ArH5/ArH4 cumarina), 6,75 (bl, ArH6/ArH8), 3,61 (bl, OCH ₃), 2,33 (bl, CHCOOMe), 2,15 (bl, CH ₂)	7,81 (bl, ArH4), 7,43- 7,37 (bl, ArH5), 6,93- 6,82 (bl, ArH6/ArH8), 3,86 (bl, OCH ₃ cumarina), 3,65 (bl, OCH ₃ acrilato de metilo), 2,3 (bl, CHCOOMe), 1,93 (bl, CH ₂), 1,69 (bl, CH ₂)
Tempo de reação e adição de AIBN	Ensaio 1: 24h (ao longo do dia) Ensaio 2: 48h (ao início da reação)	48h (ao longo do dia)	Ensaio 1: 72h (ao longo dia) Ensaio 2: 48h (através de um injetor automático)
Mw (u.m.a.)	1235	997	975
Mn (u.m.a.)	1183	941	899
Polidispersividade	1,04	1,04	1,08

1.11. Síntese e caracterização de co-polímeros de estireno com 3-vinilcumarinas

Serão discutidos neste capítulo os resultados obtidos nas reações de co-polimerização utilizando como monómeros o estireno e as 3-vinilcumarinas sintetizadas (**1a**, **1b**, **1c** e **1f**), numa razão molar de 5:1 e utilizando como solvente o acetonitrilo seco e desarejado. Todas as reações foram realizadas recorrendo a reações radiculares com o uso de AIBN como iniciador de radicais, sendo que o tempo de reação variou consoante a 3-vinilcumarina utilizada. Todas as reações foram controladas por c.c.d. observando-se o consumo da cumarina. Os dados espectroscópicos e tempos de reação dos co-polímeros (**13a-d**) estão apresentados na Tabela 2.14.

O composto (**13a**) obtido por polimerização do estireno com a 3-vinilcumarina (**1a**), apresenta no IV bandas a 3026 e 1605 cm^{-1} referente às bandas de *stretching* das ligações $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ presentes aos anéis aromáticos do estireno e da cumarina. A 2924 e 1452 cm^{-1} aparecem bandas correspondentes as ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia polimérica, a 1717 cm^{-1} a banda pertencente ao carbonilo da cumarina. No ^1H -RMN verificou-se a presença de sinais aromáticos um multiplete entre 7,4 e 7,15 ppm, os quais pertencem à cumarina e ao estireno e um multiplete a 1,81 ppm correspondente aos CH e CH_2 da cadeia polimérica.

O co-polímero obtido possui uma massa molar média em número de 808 u.m.a., uma massa molar média em peso de 880 u.m.a. e uma polidispersividade de 1,09. No espectro de massa (Figura 2.19) assinalou-se a composição de um dos sinais do co-polímero que possuem subunidades de cumarina, como por exemplo o sinal com m/z de 1285 u.m.a., composto por oito monómeros de estireno, dois monómeros de 3-vinilcumarina e um catião de prata.

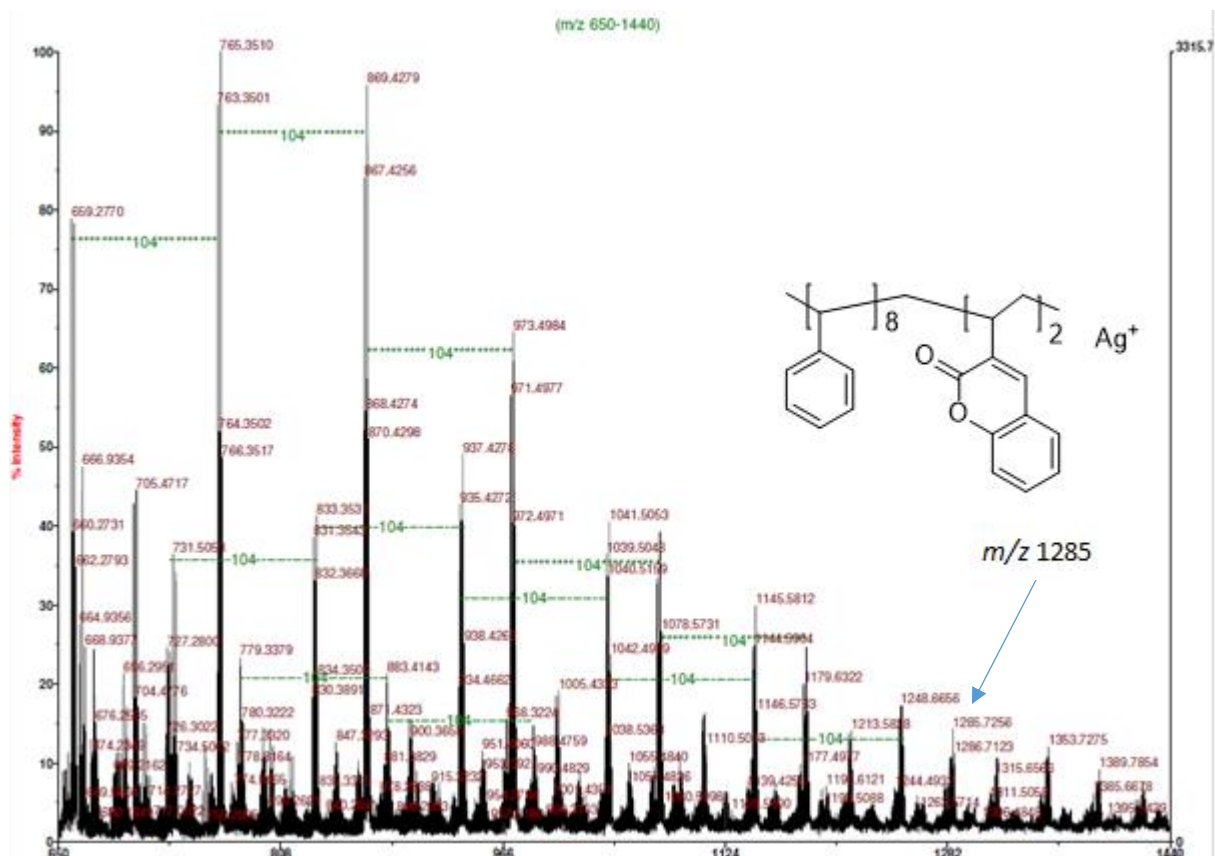


Figura 2.19 – Espetro de massa do composto **13a** realizado em ditranol+prata com as respectivas diferenças de massa entre os diversos polímeros e representação do polímero de m/z de 1285 u.m.a.

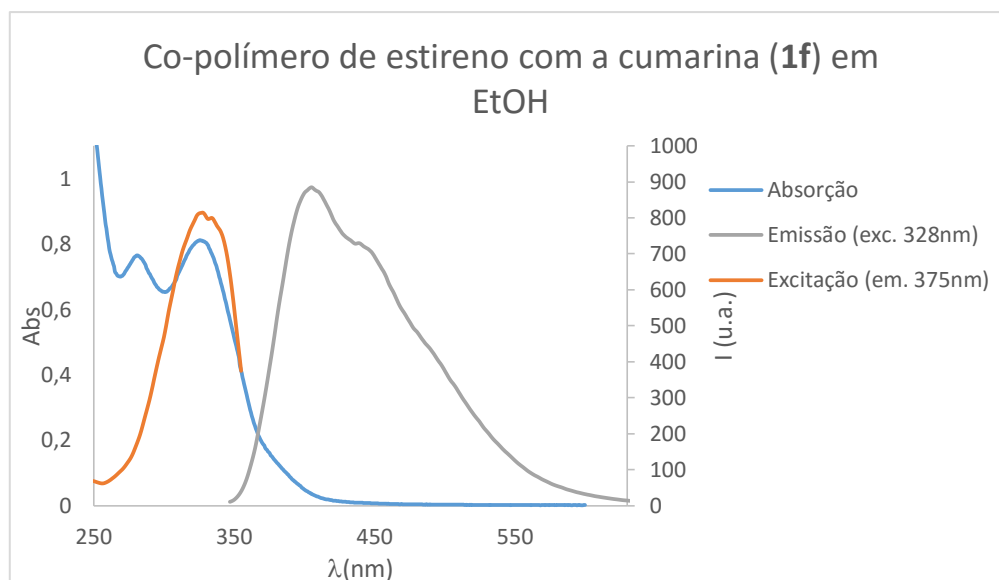
Quanto ao composto (**13b**) obtido na co-polymerização do estireno com a 7-dietilamina-3-vinilcumarina (**1b**), observa-se no IV bandas *stretching* a 2974 e 2934 cm^{-1} referentes às ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia polimérica e dos grupos etilo da cumarina. Encontra-se ainda no espectro uma banda a 1707 cm^{-1} referente ao carbonilo da cumarina, a 1608 cm^{-1} a banda referente às ligações $\text{C}=\text{C}$ do da cumarina e a 1354 cm^{-1} observa-se a banda pertencente à ligação C-N . Por sua vez no $^1\text{H-RMN}$ verifica-se um multipeto entre 7,14 e 6,47 ppm que correspondem aos prótons aromáticos da cumarina e do estireno, a 3,39 e 0,94 ppm encontram-se multipletos produzidos pelos grupos etilos da cumarina e a 1,67 e a 1,21 ppm existem multipletos pertencentes aos alcanos da cadeia polimérica. Aguardam-se os resultados de MALDI para uma efetiva caracterização do composto.

Quanto ao composto (**13c**) obtido na co-polymerização realizada entre o estireno e a 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) consegue-se verificar por IV uma banda *stretching* da ligação O-H a 3411 cm^{-1} correspondente ao hidroxilo da cumarina, a 2934, 2858 e 1452 cm^{-1} há existência de bandas *stretching* referentes às ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia do polímero, a 1706 cm^{-1} encontra-se a banda produzida pelo carbonilo da cumarina e a 1613 cm^{-1} existe uma banda pertencente às ligações $\text{C}=\text{C}$ da cumarina. Por $^1\text{H-RMN}$ confirma-se a presença de cumarina através de um multipeto entre 8,04 e 7,92 ppm pertencente ao próton 5 da cumarina (**1f**), assim como um multipeto a 6,77 ppm correspondente aos prótons 6 e 8 da mesma. A 7,31 ppm há um multipeto largo correspondente aos prótons do estireno e ao próton 5 da cumarina (**1f**). A campo alto observam-se dois multipletos pertencentes à cadeia carbonada, um a 2,57 ppm gerado pelo grupo CH , e um outro de 1,93 a 1,2 ppm que pertence ao grupo

CH₂. Os resultados obtidos por MALDI foram inconclusivos e não se poderá ter a certeza se se está na presença de um polímero/ oligómero, o que poderá ter sido fruto de uma escolha da matriz menos apropriada para o composto.

Tal como referido no capítulo anterior, a inserção de 3-vinilcumarinas em co-polímeros diminui o sistema de ligações duplas conjugadas, e logo a sua absorção no co-polímero. É possível observar na Figura 2.20a que o λ_{max} em condições neutras diminui de 346 nm (Tabela 2.2) na cumarina (**1f**) para 328 nm no composto (**13c**), e que a emissão também baixa de 431 nm no composto (**1f**) para 405 nm no composto (**13c**). O desvio de Stokes para o co-polímero (**13c**) em condições neutras é de 5674 cm⁻¹, enquanto que em condições básicas é de 3258 cm⁻¹, possuindo assim em condições neutras valores máximos de absorção, emissão e desvio de Stokes bastante idênticos aos da 7-hidroxicumarina (Tabela 2.2), assim como o espectro de emissão nestas mesmas condições apresenta um alargamento, tal como na 7-hidroxicumarina^[69]. Em condições básicas (Figura 2.20b) o composto (**13c**) possui uma absorção máxima de 381 nm e o monómero (**1f**) de 363,5 nm, e na emissão máxima, o composto (**13c**) emite menos do que o monómero (**1f**), sendo elas de 435 nm e 447 nm, respetivamente, algo que não seria de esperar. É importante referenciar a presença de duas bandas de absorção em quaisquer condições. Na Tabela 2.13 encontram-se os valores máximos de absorção, emissão e desvios de Stokes do composto (**13c**).

a)



b)

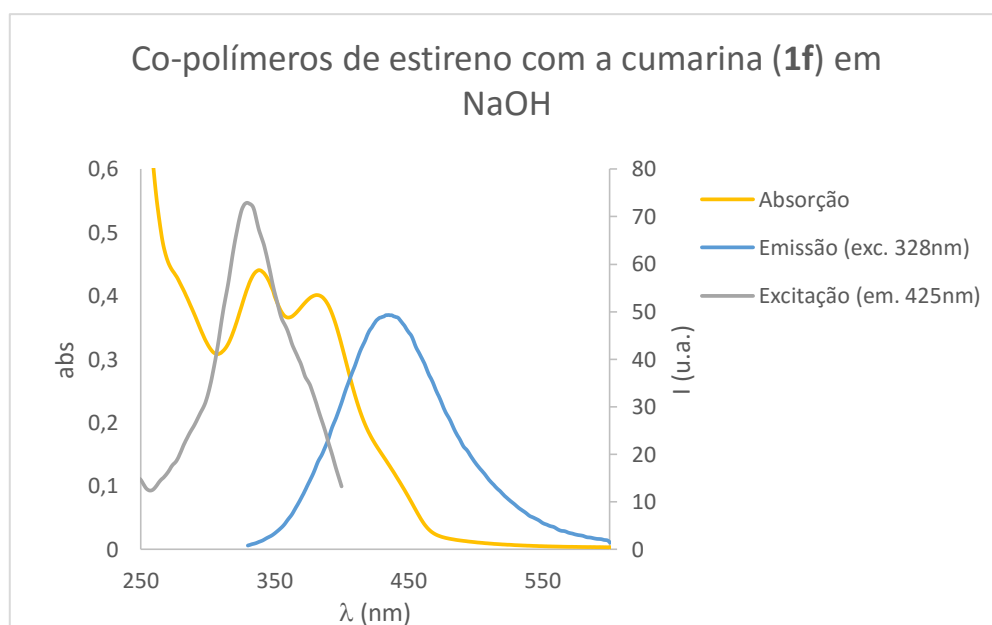


Figura 2.20 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto **13c** em condições a) neutras e b) básicas.

Tabela 2.13 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto **13c** em pH neutro e básico.

	Etanol	NaOH
λ_{max} absorção (nm)	328	381
λ_{max} emissão (nm)	403	435
Desvio de Stokes (cm^{-1})	5674	3258

Para o co-polímero (**13d**) obtido na reação de co-polimerização entre o estireno e a cumarina (**1c**) consegue-se através de IV observar uma banda a 1720 cm^{-1} correspondente ao carbonilo da cumarina, assim como uma banda a 1613 cm^{-1} pertencentes às ligações C=C da cumarina. A 2929 e 2853 cm^{-1} encontram-se as bandas *stretching* referentes às ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia polimérica. Através do espectro de ^1H -RMN observa-se um multipeto a $7,37\text{ ppm}$ referentes aos prótons aromáticos de ambos os monómeros, a $3,89\text{ ppm}$ um multipeto referente aos prótons do grupo metoxilo da cumarina e os prótons da cadeia polimérica encontram-se como multipetos de $2,06$ a $1,61$ e a $1,26\text{ ppm}$. Aguardam-se os resultados de MALDI para uma efetiva caracterização do composto.

O composto (**13a**) obtido foi sintetizado uma única vez através da adição de todo o AIBN ao início da reação, e a cada 24 horas adicionou-se metade da quantidade inicial, estando todos os monómeros consumidos em 72 horas, obtendo-se o composto pretendido. Para o composto (**13b**) adicionou-se metade do AIBN ao início da reação e ao fim de 8 horas, ficando esta completa após 48 horas. O composto (**13c**) foi sintetizado através de dois ensaios, um no qual se adicionou metade da quantidade de AIBN a cada 24 horas, terminando esta em 72 horas, e outro em que se adicionou metade do AIBN no início da reação, e após 48 horas adicionou-se o restante AIBN através de um injetor automático, terminando a reação em 48 horas, obtendo-se melhores resultados no segundo ensaio. Já o composto (**13d**) apenas foi realizado um ensaio, no qual se adicionou o AIBN através de um injetor automático, ficando a reação completa em 48 horas.

Nota-se que as reações nas quais se utilizou o injetor automático foram mais rápidas e onde se obtiveram resultados mais satisfatórios, provavelmente devido ao facto de que existe sempre uma pequena quantidade de iniciador de radicais em solução. No entanto não é possível afirmar que o injetor ajuda de facto na polimerização do estireno, para se conseguir tirar conclusões ter-se-ia de realizar ensaios utilizando o injetor para as reações de co-polimerização dos compostos (**13a**) e (**13b**).

Tabela 2.14 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H -RMN e UV) e tempos de reação dos co-polímeros sintetizados de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (**13a-d**).

Caraterização	Co polímero de estireno com 3-vinilcumarina (13a)	Co polímero de estireno com 7-dietilamina-3-vinilcumarina (13b)	Co polímero de estireno com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (13c)	Co polímero de estireno com 7-metoxi-3-vinilcumarina (13d)
IV (ν_{max} , cm^{-1})	3026 (=CH), 2924 (CH_2), 1717 (C=O), 1605 (C=C), 1452 (CH_2)	2974 (CH_3), 2934 (CH_2), 1707 (C=O), 1608 (C=C), 1354 (C-N)	3411 (OH), 2934 (CH_2), 2858 (CH_2), 1706 (C=O), 1613 (C=C), 1452 (CH_2)	2929 (CH_2), 2853 (CH_2), 1720 (C=O), 1613 (C=C)
^1H -RMN (ppm)	7,4-7,15 (bl, ArH), 1,81 (bl, CH, CH_2)	7,14-6,47 (bl, ArH), 3,39 (bl, NCH_2), 1,67 (bl, CH), 1,21 (bl, CH_2), 0,94 (bl, CH_3)	8,04-7,92 (bl, ArH4), 7,31 (bl, ArH5/ ArH estireno), 6,77 (bl, ArH6/ArH8), 2,57 (bl, CH), 1,93-1,2 (bl, CH_2)	7,37 (bl, ArH), 3,89 (bl, OCH_3), 2,06-1,61 (bl, CH), 1,26 (bl, CH_2)
Tempo de reação	72h	48h	Ensaio 1: 72h Ensaio 2: 48h	72h
Mw (u.m.a.)	880			
Mn (u.m.a.)	808			
Polidispersividade	1,09			

1.12. Síntese de co-polímero de *N*-isopropilacrilamida com 7-hidroxi-3-vinilcumarina

Neste capítulo será discutida a síntese do co-polímero de *N*-isopropilacrilamida com a 7-hidroxi-3-vinilcumarina (**1f**) numa razão molar de 5:1 em acetonitrilo. A reação foi realizada recorrendo a uma reação radicalar com o uso de AIBN como iniciador de radicais. Através de c.c.d. foi possível verificar que o consumo de cumarina e de *N*-isopropilacrilamida foi completo. Os dados espectroscópicos e tempos de reação do polímero (**14a**) encontram-se na Tabela 2.16.

A partir do espectro de IV (Figura 2.21) observa-se diversas bandas correspondentes à *N*-isopropilacrilamida, tais como a 3291 e 1546 cm^{-1} bandas referentes à amida secundária, a 2974 cm^{-1} uma banda atribuída às ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ da cadeia polimérica/oligómero e aos CH e CH_3 do grupo isopropilo, assim como a 1644 cm^{-1} uma banda característica de um carbonilo pertencente a uma amida secundária. Também se consegue observar uma banda a 3076 cm^{-1} referente às ligações $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ da cumarina e uma outra banda a 1707 cm^{-1} a qual pertence ao grupo carbonilo da cumarina.

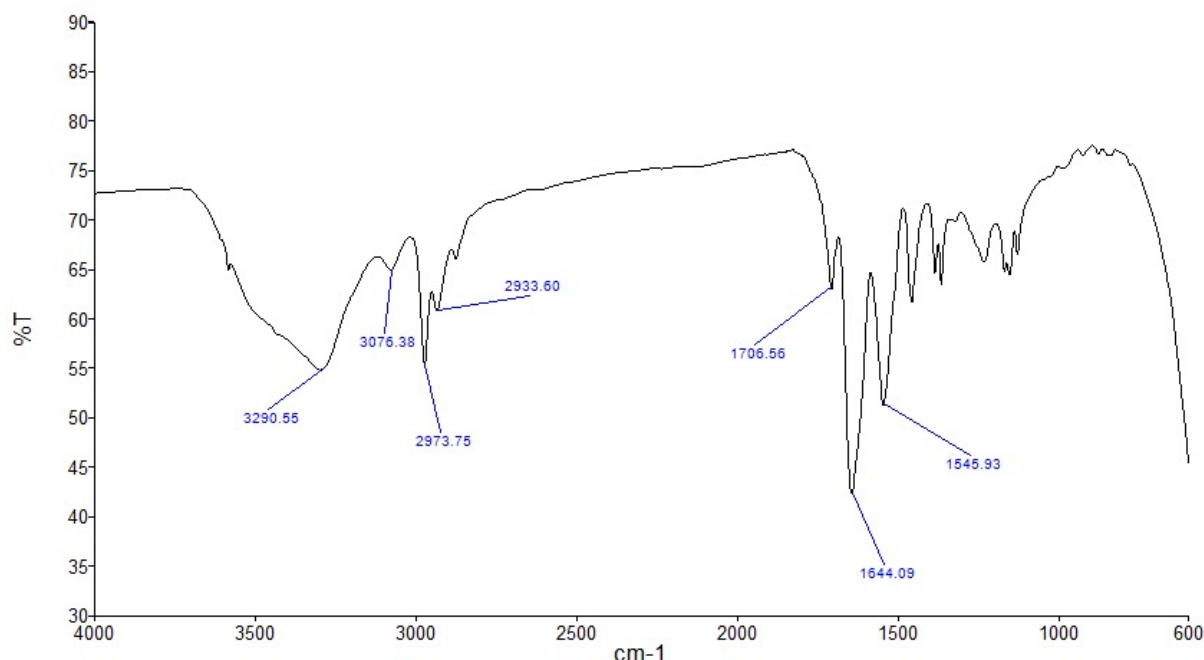
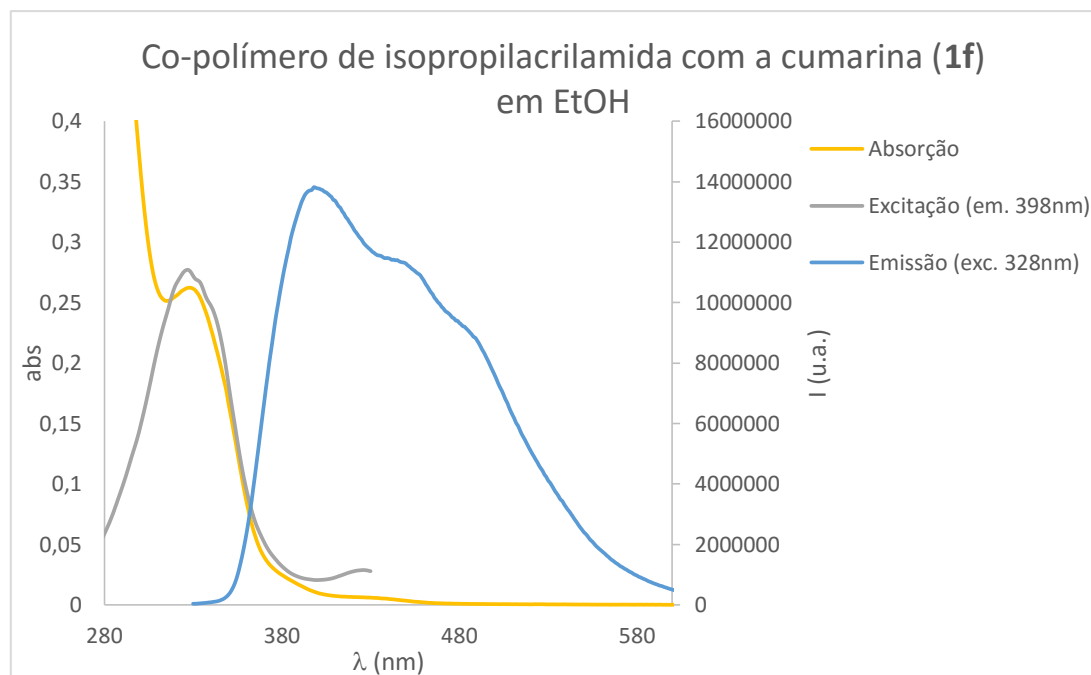


Figura 2.21 - Espectro IV do composto **14a** com as respectivas atribuições.

Através de ^1H -RMN há um multipeto largo a 6,86 ppm correspondente aos sinais aromáticos da cumarina, dois multipletos a 3,98 e 1,12 ppm, os quais correspondem respetivamente aos grupos CH e CH_3 do isopropilo. Também é possível observar três multipletos a 2,96, 2,13 e de 1,79 a 1,62 ppm correspondentes ao esqueleto da cadeia do polímero/oligómero.

Como se observa na Figura 2.22a, o λ_{max} em condições neutras passa de 346 nm (Tabela 2.2) na cumarina (**1f**) para 328 nm no composto (**14a**), e a emissão que era de 431 nm no composto (**1f**) decresceu para 398 nm no composto (**14a**), verificando-se um espectro de emissão alongado e semelhante ao produzido pela 7-hidroxycumarina^[69]. Em condições básicas (Figura 2.22b) o co-polímero (**14a**) absorve a 383 nm e o monómero (**1f**) a 363,5 nm. A emissão do monómero (**1f**) diminui de 447 nm para 420 nm no co-polímero (**14a**). Também é importante salientar que os desvios de Stokes da 7-hidroxycumarina e o co-polímero são idênticos em condições neutras, sendo eles de 5329 cm^{-1} para a 7-hidroxycumarina e de 5362 cm^{-1} para o composto (**14a**), no entanto em condições básicas isso já não se verifica, pois a 7-hidroxycumarina possui um desvio de Stokes de 5249 cm^{-1} e o composto (**14a**) de 2300 cm^{-1} para o composto (**14a**). Todas as absorções e emissões obtidas no composto (**14a**) são bastante próximas dos valores obtidos para a 7-hidroxycumarina (Tabela 2.2), à exceção da emissão, e consequentemente do desvio de Stokes, em condições básicas, a qual além de possuir um valor de emissão máximo bastante afastado do valor de emissão da 7-hidroxycumarina, 459,5 nm, possui um espectro alongado. Quanto aos espectros de excitação possuem uma boa sobreposição com os espectros de absorção em condições neutras, no entanto em pH básico há um ligeiro desvio, o que pode indicar a presença de uma outra espécie. Os valores de absorção e emissão máximos, assim como os desvios de Stokes do composto (**14a**) encontram-se na tabela 2.15.

a)



b)

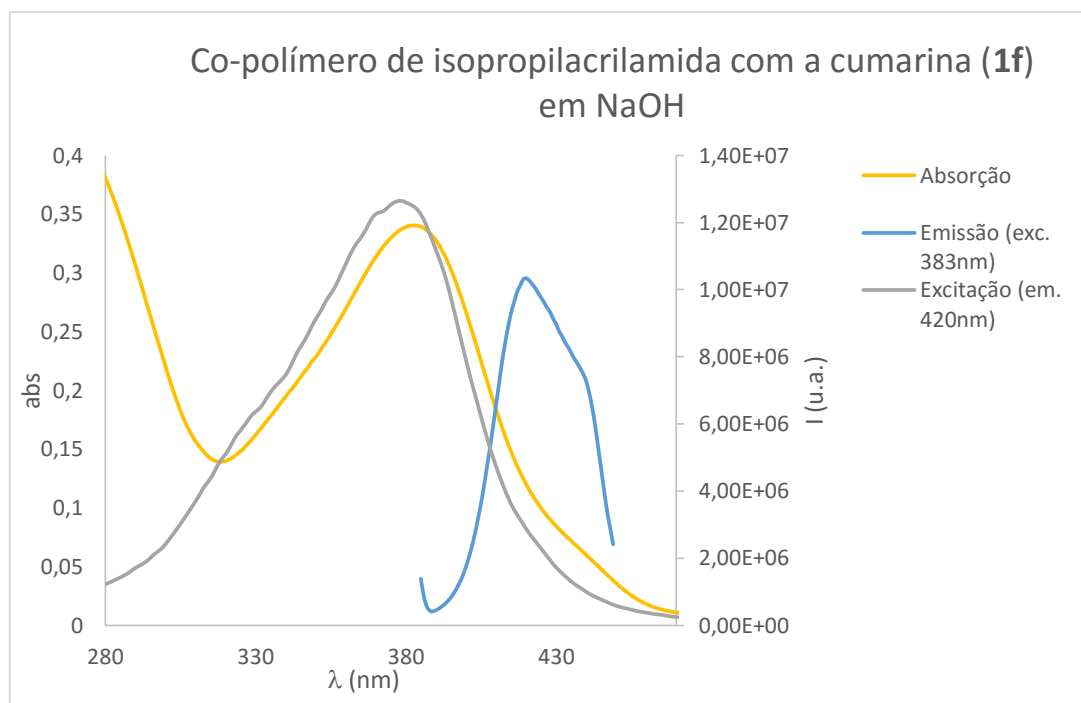


Figura 2.22 - Espectros ultravioleta de absorção e de fluorescência do composto **14a** em condições a) neutras e b) básicas.

Tabela 2.15 - Valores máximos de absorção e emissão e desvios de Stokes do composto 14a em pH neutro e básico.

	Etanol	NaOH
λ_{max} absorção (nm)	328	383
λ_{max} emissão (nm)	398	420
Desvio de Stokes (cm ⁻¹)	5362	2300

Através de ESI-MS não foi possível retirar nenhuma conclusão. O espectro é inconclusivo em relação à estrutura prevista, possivelmente devido à escolha menos adequada da matriz. No entanto foi possível identificar um pico a 981 u.m.a. que pode corresponder a um oligômero constituído por sete monómeros de *N*-isopropilacrilamida e um monómero de cumarina (Figura 2.23).

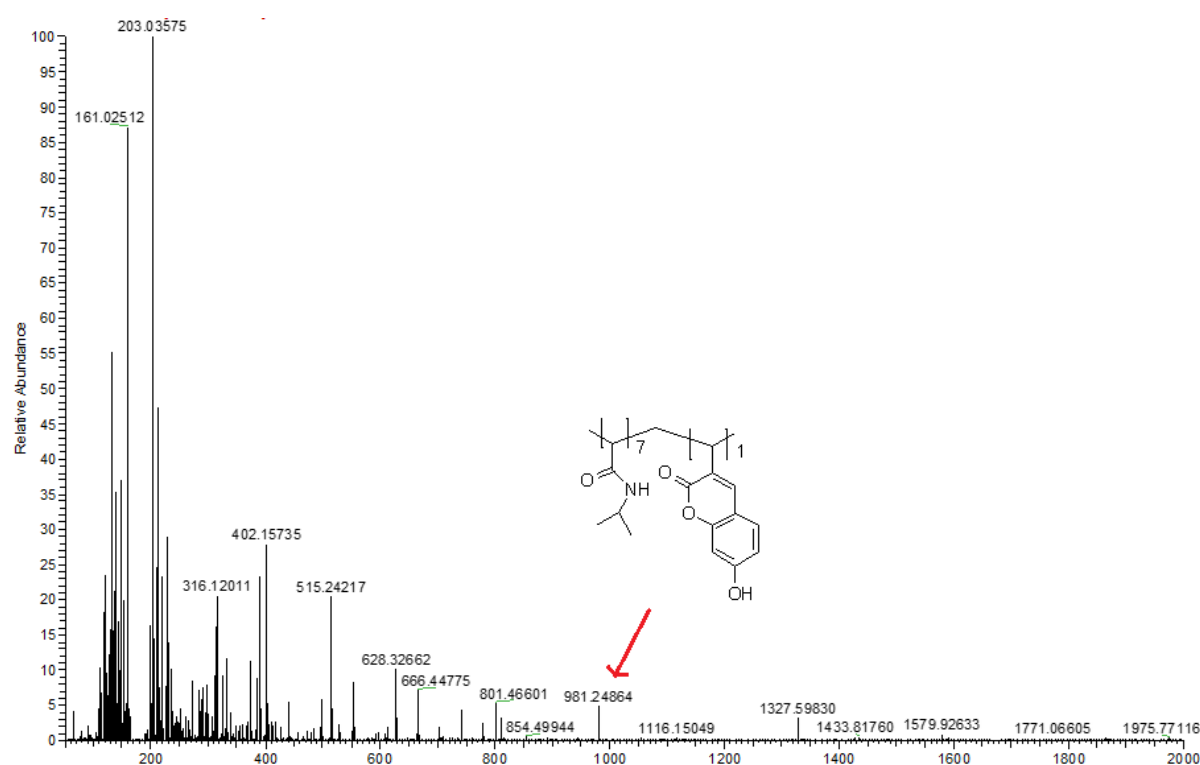


Figura 2.23 - Espectro de ESI-MS do composto **14a** com representação do polímero de *m/z* de 981 u.m.a.

Esta reação foi realizada duas vezes, sendo que em cada ensaio se adicionava a mesma quantidade de AIBN a cada 24 horas até se verificar o consumo total dos monómeros. Um dos problemas observado nestas reações de co-polimerização foi o tempo necessário para a reação terminar pois o consumo dos monómeros era lento, o que pode estar relacionado com o facto do iniciador de radicais já não estar presente na reação. No entanto apenas no segundo ensaio foi possível a síntese do composto (**14a**), quando se trocou o solvente da reação de ACN para dioxano, o que indica que o solvente é um fator crucial nesta co-polimerização. Além disso a precipitação do produto mostrou-se complicada, o que dificultou a obtenção do produto.

Tabela 2. 16 - Dados espectroscópicos (IV, ^1H RMN e UV) do co-polímero de **14a** sintetizado.

Caraterização	Co-polímero de <i>N</i> -isopropilacrilamida com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (14a)
IV (ν_{max} , cm^{-1})	3291 (NH), 3076 (=CH), 2974 (CH_3), 2934 (CH_2), 1707 (C=O cumarina), 1644 (C=O amida), 1546 (C-N amida secundária)
^1H -RMN (ppm)	6,86 (bl, ArH), 3,98 (bl, NCH), 2,96 (bl, CH), 2,13 (bl, CH_2), 1,79-1,62 (bl, CH_2), 1,12 (bl, CH_3)
Tempo de reação	Ensaio 1: n.d. Ensaio 2: 48h

2. Conclusão e perspectivas futuras

A síntese de seis 3-vinilcumarinas possibilitou a obtenção de monómeros para posterior utilização em reações de co-polimerização com estireno, acrilato de metilo e *N*-isopropilacrilamida. Quer as 3-vinilcumarinas, quer os co-polímeros/oligómeros foram analisados por RMN (^1H e ^{13}C), IV, MS e UV (absorção e fluorescência).

As 3-vinilcumarinas foram preparadas através de uma reação entre derivados de salicilaldeído e o ácido 3-butenóico, havendo uma posterior ciclização intramolecular do intermediário para formação da 3-vinilcumarina. Os compostos sintetizados possuem diferentes propriedades físico-químicas e foram obtidos com rendimentos altos a moderados, devido à grande facilidade em que algumas 3-vinilcumarinas possuem de reagirem entre si através de reações Diels-Alder.

Foi dada especial atenção à preparação do composto (**1f**), 7-hidroxi-3-vinilcumarina por ser um composto que possui um grupo substituinte que é sensível ao pH. Uma primeira abordagem envolveu a síntese deste composto após desproteção do grupo hidroxilo da cumarina (**1e**), que demonstrou ser desfavorável devido aos baixos rendimentos. Uma segunda abordagem envolveu o uso da 7-hidroxycumarina, que após bromação na posição 3 foi sujeita a uma reação de Suzuki. A necessidade de proteção e desproteção do grupo hidroxilo da posição 7 levou a rendimentos baixo e produtos laterais indesejados o que tornou também esta via impraticável para a preparação do composto (**1f**). O melhor procedimento para a preparação deste composto foi obtido pela reação utilizada na preparação das outras 3-vinilcumarinas, com posterior hidrólise do grupo butenoato presente na posição 7.

A tentativa de obter 3-alilcumarinas não foi bem sucedida através de nenhuma das condições experimentais utilizadas, devido ao facto do protão α do ácido 4-pentenóico não apresentar uma acidez suficiente para ser removido e haver ciclização intramolecular à 3-alilcumarina.

O trabalho desenvolvido na reação de co-polimerização das 3-vinilcumarinas e outros substratos vinilo, mostrou ter potencialidades para um investimento futuro de modo a se poder controlar melhor as condições de reação. A integração da unidade cumarina numa cadeia polimérica pelo recurso ao grupo vinilo na posição 3 não tinha ainda sido descrita na literatura e merece, dada a características dos produtos obtidas nomeadamente o seu comportamento no UV um estudo mais aprofundado. Estes co-polímeros foram obtidos com sucesso através de reações radiculares, apesar de que em alguns casos ainda se aguarda os resultados de MS para uma caracterização mais efetiva da massa molecular e polidispersividade. Verificou-se ainda que os co-polímeros possuindo a cumarina (**1f**) são sensíveis ao pH. O comportamento do composto (**12b**) em condições básicas é semelhante à 7-hidroxycumarina apresentando desvios de Stokes idênticos.

Futuramente seria prioridade a otimização das reações de co-polimerização assim como a precipitação dos mesmos co-polímeros. Além disso seria importante no futuro, a síntese de outras vinilcumarinas, não só com diversos substituintes, mas também com um afastamento do grupo vinilo da posição 3 do anel de cumarina, tal como a 3-alilcumarina, assim como a sua utilização na preparação de co-polímeros, de modo a estudar o efeito do afastamento do esqueleto base da cumarina da cadeia polimérica nas propriedades do co-polímero. O uso de outros monómeros diferentes, tais como derivados do ácido acrílico seria interessante de modo a obter co-polímeros com um vasto leque de propriedades e de aplicações. Por fim sabe-se que os co-polímeros de cumarina possuem elevado

interesse em diversas áreas, pelo que a realização de testes biológicos destes seria essencial para obter uma utilidade final para estes compostos.

3. Procedimento experimental

4.1 Preâmbulo

A componente experimental deste trabalho envolveu o recurso a procedimentos gerais de laboratório, descritos abaixo:

- Os solventes e reagentes utilizados durante a parte laboratorial desta dissertação foram obtidos à Sigma-Aldrich, Alfa Aesar e Scharlau.
- As reações foram controladas através de cromatografia de camada delgada (CCD) efetuadas em placas de sílica Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura, em suporte de alumínio, e a sua revelação foi feita recorrendo a luz ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm e quando necessário através de reveladores, tais como 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNP) para aldeídos e cetona, e permanganato de potássio para as cumarinas e restantes monómeros nas reações de polimerização.
- Os compostos foram purificados através de colunas de sílica gel de fase normal ou *flash* (Kieselgel 60 (Merck) ou (Scharlau) de granulometria 70 – 230 “mesh” ou 230 – 400 “mesh” respetivamente como fase estacionária. As cromatografias em camada preparativa (c.c.p.) foram efetuadas em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm ou 1 mm.
- A caracterização dos compostos obtidos foi feita através de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (Brucker ARX400), sendo os espectros de próton traçados a 400 MHz e os de carbono a 101 MHz sendo as constantes de acoplamento, J , dadas em Hertz (Hz). Utilizou-se como solventes clorofórmio deuterado (CDCl_3), dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) e acetonitrilo deuterado (ACN). A descrição dos espectros obedece ao seguinte formato: solvente deuterado; desvio químico de cada sinal (δ , em ppm); intensidade relativa de cada sinal (nH, n.º de prótons); multiplicidade do sinal; constante de acoplamento (J , em Hertz); atribuição na molécula, sempre que possível. A referência utilizada são os sinais do solvente.
- A espectroscopia de Infra-vermelho (IV) foi feita no espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum Two em suporte de pastilhas de KBr, UATR ou discos de NaCl. As bandas são apresentadas segundo o número de onda de absorção máxima (ν_{max}) cm^{-1} .
- Os pontos de fusão, não corrigidos, foram medidos no equipamento Reichert Thermovar.
- A espectroscopia de Ultra-violeta (UV) foi feita num espectrofotómetro Thermo Corporation, Helius γ , em suporte de célula de quartzo. As medições do espectro de absorção foram feitas numa gama de 200 a 600 nm. As medições do espectro de emissão e excitação foram feitas num espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS45 em suporte de célula de quartzo, numa gama de 200 a 700 nm.
- Para a análise dos oligómeros/polímeros sintetizados recorreu-se à espectrometria de massa (MALDI-TOF) num espectrómetro de massa Voyager-DE™ PRO Workstation (REQUIMTE/FCT), em modo refletor positivo (salvo quando indicado o contrário), sendo a matriz utilizada indicada caso a caso ou utilizando ou o Espectrómetro de Massa de dessecção/ionização assistida por matriz MALDI TOF/TOF da Bruker Daltonics UltrafleXtreme (CEMUP/PORTO). A descrição destes espectros obedece ao seguinte formato: massa (m/z); atribuição na molécula. A designação $[\text{M}+\text{H}]^+$ corresponde sempre ao ião molecular de interesse. A cromatografia gasosa acoplada a massa (GC-

MS) foi feita num cromatógrafo Agilent 6890N, acoplado a um detetor Thermo DSQ, de impacto eletrônico (EI) (REQUIMTE/FCT).

3.2. Método geral para a preparação de 3-vinilcumarinas

A uma solução de DCC (4,4 mmol, 1,25 eq) em DCM seco (6 mL) adicionou-se ácido 3-butenóico (4,4 mmol, 1,25 eq). Após uma hora adicionou-se o aldeído (3,5 mmol, 1 eq) e DMAP (0,4 mmol, 0,125 eq), sendo que a reação ficou completa em aproximadamente 3 horas. Filtrou-se a mistura reacional, e ao filtrado adicionou-se Cs_2CO_3 (3,5 mmol, 1,2 eq). A cumarina demora pelo menos 24 horas a ser formada, dependente do aldeído utilizado. Arrastou-se o resíduo com água e diclorometano para uma âmpola de decantação, e fizeram-se três extrações com diclorometano até não haver mais composto na fase aquosa, o qual foi verificado por c.c.d. Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtrou-se e levou-se à secura. A reação e as extrações podem ser seguidas por c.c.d. O composto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* com sílica gel.

4.2.1. 3-vinilcumarina (1a):

Partiu-se do salicilaldeído (0,38 mL, 3,5 mmol, 1 eq). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 9:1 hexano:acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 9:1 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um sólido branco num rendimento de 39%. p.f 81-83°C. IV (KBr) ν_{max} : 3040(=CH), 1716 (C=O), 1604 (C=C) cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,72 (1H, s, H4), 7,53-7,49 (2H, m, ArH), 7,34-7,27 (2H, m, ArH), 6,75 (1H, dd, $J=11,3$ e 17,6Hz, H α), 6,2 (1H, d, $J=17,6$ Hz, H β'), 5,5 (1H, d, $J=11,3$ Hz, H β) ppm. ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ : 160,2 (C=O), 153 (C-O), 137,5 (ArC4), 131,3 (ArC5/ArC7/ CH), 130,4 (ArC5/ ArC7/CH), 127,8 (ArC5/ArC7/CH), 125 (ArC6/ArC10), 124,4 (ArC6/ArC10), 119,5 (ArC3/CH₂), 119,4 (ArC3/CH₂), 116,4 (ArC8) ppm.

4.2.2. 7-dietilamino-3-vinilcumarina (1b):

Partiu-se do 4-dietilaminosalicilaldeído (0,676 g, 3,5 mmol, 1 eq). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 9:1 hexano: acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 9:1 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um óleo amarelo num rendimento de 25%.. IV (NaCl) ν_{max} : 2973 (=CH₂), 2929 (CH₃CH₂), 1715 (C=O), 1608 (C=C), 1354 (C-N) cm^{-1} . ^1H -RMN δ : 7,54 (1H,d, $J=8,9$ Hz, H5), 7,42 (1H,s,H4), 6,5 (1H, dd, $J=11,3$ e 17,6Hz, H α), 6,42-6,38 (2H,m, H6,H8), 5,96 (1H, d, $J=15,6$ Hz, H β), 5,88 (1H, d, $J=17,6$ Hz, H β'), 3,24 (4H, q, $J=7$ Hz, CH₂), 1,04 (6H, t, $J=7$ Hz, CH₃) ppm.

4.2.3. 7-metoxi-3-vinilcumarina (1c):

Partiu-se do 4-metoxisalicilaldeído (0,093 g, 0,614 mmol, 1 eq). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 6:4 hexano: acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 6:4 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um sólido amarelo num rendimento de 89%. p.f 109-115°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3037 (=CH₂), 2931 (=CH), 2848 (CH₃), 1707 (C=O), 1625 (C=C), 1222 (C-O) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,65 (1H,s,H4), 7,38 (1H,d,J=8,6Hz, H5), 6,86-6,8 (2H, m, ArH6/ArH8), 6,68 (1H,dd, J=11,3 e 17,6 Hz, H α), 6,11 (1H, dd, J=1,1 e 17,6 Hz, H β), 5,42 (1H, dd, J=1 e 11,3 Hz, H β'), 3,87 (3H, s, CH₃) ppm.

4.2.4. 6-nitro-3-vinilcumarina (1d):

Partiu-se do 5-nitrosalicilaldeído (0,102 g, 0,612 mmol, 1 eq). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 9:1 hexano: acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): DCM) tendo-se obtido um sólido branco num rendimento de 28%. p.f 163-168°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3082 (C=CH₂), 2927 (=CH), 1739 (C=O), 1619 (C=C), 1531 (NO₂), 1349 (NO₂) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8,44 (1H, d, J=2,4 Hz, ArH5), 8,36 (1H, dd, J=2,5 e 9,1 Hz, ArH7), 7,8 (1H, s, H4), 7,45 (1H, d, J=9 Hz, ArH8), 6,74 (1H, dd, J=11,4 e 17,5 Hz, H α), 6,29 (1H, d, J=17,6 Hz, H β'), 5,62 (1H, d, J=11,4Hz, H β) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 158,5 (C=O), 156,4 (C-O), 144,2 (C-N), 135,9 (ArC4), 129,7 (CH), 127,2 (ArC5/ArC7), 126 (ArC5/ArC7), 123,5 (ArC3/ArC10/CH₂), 121,8 (ArC3/ArC10/CH₂), 119,5 (ArC3/ArC10/CH₂), 117,6 (ArC8) ppm.

4.2.5. 7-*tert*-butildimetilsililoxi-3-vinilcumarina (1e):

Partiu-se do produto **4a** (0,4597 g, 1,82 mmol, 1 eq). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 8:2 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um óleo amarelo num rendimento de 6%. IV (NaCl) ν_{\max} : 3058 (=CH), 2960 (CH₃), 2857 (CH₃), 1719 (C=O), 1608 (C=C), 1073 (Si-O) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,65 (1H, s, ArH4), 7,35 (1H, d, J=9 Hz, H5), 6,78-6,76 (2H, m, ArH6/ArH8), 6,69 (1H, dd, J=11,32 e 17,62 Hz, H α), 6,61 (1H, d, J=17,52 Hz, H β'), 5,42 (1H,d, J=11,32 Hz, H β) ppm

4.2.6. 7-hidroxi-3-vinilcumarina (1f):

Partiu-se do 2,4-dihidroxibenzaldeído (1 g, 7,24 mmol, 1 eq). Seguindo o procedimento descrito em 4.2 mas partindo de 2,5 eq de ácido 3-butenóico e 2,5 eq de DCC em solução de DCM seco. Após a adição do Cs₂CO₃ a reação terminou aproximadamente em 24 horas. A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. O crude final foi submetido a um tratamento com uma solução saturada de NaHCO₃ durante 24 horas, e depois disso a solução foi acidificada com uma solução 1 M de HCl. O resíduo foi arrastado com água e DCM para uma ampola de decantação, e fez-se três extrações com DCM até todo o composto ter sido extraído da fase aquosa, o qual foi controlado por c.c.d. Caso ainda houvesse o anião da cumarina na fase aquosa, acidificava-se, e voltava-se a realizar o processo de extração. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck) 7:3 hexano:acetato de etilo) tendo-se obtido um

sólido amarelo num rendimento de 80%. IV (KBr) ν_{\max} : 3237 (OH), 3022 (C=CH₂), 1688 (C=O), 1612 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CD₃CN) δ : 7,86 (1H, s, ArH₄), 7,45 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH₅), 6,83 (1H, dd, $J=2$ e 8,5 Hz, H₆), 6,76 (1H, d, $J=2$ Hz, H₈), 6,68 (1H, dd, $J=11,2$ e 17,5 Hz, H α), 6,1 (1H, dd, $J=1,3$ e 17,6 Hz, H β'), 5,38 (1H, dd, $J=1,3$ e 11,4 Hz, H β) ppm. ¹³C-RMN (CD₃CN) δ : 161,6 (C=O/ArC₉/ArC₇), 160,3 (ArC₉/ArC₇), 155 (ArC₉/ArC₇), 139,1 (ArC₄), 131,2 (ArC₅/CH), 129,6 (ArC₅/CH), 116,8 (C₁₀/C₃/CH₂), 113,5 (C₁₀/C₃/CH₂), 112,1 (C₁₀/C₃/CH₂), 102,2 (C₈) ppm.

4.3. Proteção do grupo hidroxilo de 2,4-dihidroxibenzaldeído

4.3.1. 4-*tert*-butildimetilsililoxi-2-hidroxibenzaldeído (4a):

A uma solução de 2,4-dihidroxibenzaldeído (0,5 g, 3,62 mmol, 1 eq) em DCM seco (7 mL) adicionou-se DMAP (0,2638 g, 2,16 mmol, 0,6 eq), Et₃N (0,26 mL, 3,62 mmol, 1,1 eq). Colocou-se a reação num banho de gelo e adicionou-se aos poucos cloreto de *tert*-butildimetilsilano. Controlou-se a reação através de c.c.d, utilizando eluente 7:3 hexano:acetato de etilo. Após aproximadamente uma hora a reação estava completa. Levou-se à secura e purificou-se através de uma c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck) 7:3 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um óleo castanho num rendimento de 47%. IV (NaCl) ν_{\max} : 3441 (OH), 3058 (=CH), 2960 (CH₃), 2915 (CH₃), 1719 (C=O), 1612 (C=C), 1081 (C-O-Si) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 11,35 (1H, s, OH), 9,75 (1H, s, CHO), 7,43 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH₆), 6,49 (1H, dd, $J=2,1$ e 8,5 Hz, ArH₅), 6,41 (1H, d, $J=1,8$ Hz, ArH₃), 1 (9H, s, C(CH₃)), 0,28 (6H, s, CH₃) ppm. ¹³C-RMN δ : 194,5 (CHO), 164,1 (C-OH/ C-OSi), 163,8 (C-OH, C-OSi), 135,5 (ArC₆), 115,8 (ArC₁/ ArC₅), 113,1 (ArC₁/ ArC₅), 107,7 (ArC₃), 25,6 (C(CH₃)), 25,5 (C(CH₃)), -4,36 (Si-CH₃) ppm.

4.4. Reacções de proteção de 7-hidroxicumarina

4.4.1. 7-benziloxicumarina (5a):

Método A: A uma solução de 7-hidroxicumarina (0,5 g, 3,08 mmol, 1 eq) em dioxano (10 mL) adicionou-se cloreto de benzilo (0,8 mL, 6,776 mmol, 2,2 eq) e Cs₂CO₃ (2 g, 6,16 mmol, 2 eq) e deixou-se em refluxo. A reação foi seguida por c.c.d utilizando eluente 9:1 hexano: acetato de etilo e terminou entre 24 a 48 horas. Levou-se o dioxano à secura, arrastou-se o resíduo com água e DCM para uma âmpola de decantação e foram realizadas duas extrações com DCM. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e levou-se à secura. O crude foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 7:3 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um sólido branco num rendimento de 61%.

Método B: A uma solução de 7-hidroxicumarina (0,5 g, 3,08 mmol, 1 eq) em ACN seco (7 mL) adicionou-se cloreto de benzilo (0,7 mL, 6,17 mmol, 2 eq) e hidreto de sódio (0,1357 g, 3,39 mmol, 1,1 eq) e deixou-se em refluxo durante aproximadamente 48 horas até toda a cumarina ser consumida. O controlo, tratamento e purificação da amostra foi igual ao descrito no Método A. Obteve-se um sólido branco num rendimento de 47%.

Método C: A uma solução de 7-hidroxicumarina (0,2 g, 1,23 mmol, 1 eq) em ACN seco (4 mL) adicionou-se cloreto de benzilo (0,15 mL, 1,35 mmol, 1,1 eq) e DMAP (0,09 g, 0,74 mmol, 0,6 eq) em refluxo. Após 2 horas adicionou-se mais cloreto de benzilo (0,14 mL, 1,23 mmol, 1 eq), e após mais duas horas adicionou-se de novo a mesma quantidade (0,14 mL, 1,23 mmol, 1 eq). A reação demorou no total aproximadamente 7 horas a terminar. O controlo e tratamento da amostra foi igual ao descrito no Método A. A purificação foi feita através de lavagens com hexano de modo a retirar o excesso de cloreto de benzilo. O tratamento. Obteve-se um sólido branco num rendimento de 99%. p.f: 155-157°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3058 (=CH), 2938 (CH₂), 1706 (C=O), 1612 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,63 (1H, d, $J=9,5$ Hz, ArH4), 7,44-7,35 (6H, m, ArH/ ArH5/ ArH6/ArH8), 6,93-6,88 (2H, m, ArH5/ArH6/ArH8), 6,25 (1H, d, $J=9,4$ Hz, ArH3), 5,13 (2H, s, CH₂) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃): 161,9 (C=O, C-OBn) 161,2 (C=O, C-OBn), 155,8 (C9), 143,3 (C4), 135,8 (ArC), 128,8 (ArC/ C5), 128,7 (ArC, C5), 128,4 (ArC/C5), 127,5 (ArC/C5), 113,3 (C3/C6/C10), 112,8 (C3/C6/C10), 101 (C8), 70,5 (CH₂) ppm.

4.4.2. 7-metoximetoxi-cumarina (5b):

A uma solução de 7-hidroxicumarina (0,5 g, 3,08 mmol, 1 eq) em THF seco (10 mL), juntou-se Et₃N (0,85 mL, 6,16 mmol, 2 eq) e MOMBr (0,37 mL, 4,62 mmol, 1,5 eq), este último gota-a-gota. A reação foi colocada em refluxo, e após 24 horas, aproximadamente, a reação foi parada. Arrastou-se o resíduo com água e diclorometano para uma âmpola de decantação e foram feitas duas extrações com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e levou-se à secura. Quer a reação, quer as extrações foram seguidas por c.c.d utilizando como eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. O crude foi purificado por c.c *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 7:3 hexano: acetato de etilo) tendo-se obtido um sólido branco num rendimento de 43%. p.f: 92-97°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3058 (=CH), 2924 (CH₂), 2831 (CH₃), 1719 (C=O) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,64 (1H, d, $J=9,5$ Hz, ArH4), 7,39 (1H,d, $J=8,6$ Hz, ArH5), 7 (1H, d, $J=2$ Hz, ArH8), 6,96 (1H, dd, $J=2$ e 8,6 Hz, ArH6), 6,27 (1H, d, $J= 9,3$ Hz, ArH3), 5,23 (2H,s, CH₂), 3,49 (3H,s, CH₃) ppm.

4.4.3. 7-etoxicarboniloxicumarina (5c):

Colocou-se uma solução de 7-hidroxicumarina (0,3 g, 1,85 mmol, 1 eq) e de NaH (0,088 g, 2,22 mmol, 1,2 eq) em ACN seco em atmosfera de N₂, num banho de gelo. Adicionou-se gota a gota cloroformiato de etilo (0,21 mL, 2,2 mmol, 1,2 eq) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente. A reação terminou aproximadamente em 3 horas. Evaporou-se o ACN, e ao resíduo juntou-se água e DCM, arrastando-o para âmpola e realizando duas extrações com DCM. A reação e as extrações foram seguidas c.c.d. com eluente 6:4 hexano:acetato de etilo. Obteve-se um sólido branco num rendimento de 97%: p.f. 95-97°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3080 (=CH), 2991 (CH₃), 2924 (CH₂), 2853 (CH₂), 1737 (C=O), 1621 (C=C), 1255 (COO). ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,69 (1H, d, $J=10$ Hz, ArH4), 7,49 (1H, d, $J=8,5$ Hz, ArH5), 7,22 (1H, d, $J=2$ Hz, ArH8), 7,14 (1H, dd, $J=2,2$ e 9,0 Hz, H6), 6,4 (1H, d, $J=10$ Hz, ArH3), 4,35 (2H, q, CH₂), 1,4 (3H, t, $J= 7,2$ Hz, CH₃) ppm.

4.5. Reações de bromação

4.5.1. 7-Benziloxi-3-bromocumarina (6a):

Método A: Juntou-se uma solução de 7-benziloxicumarina (0,0596 g, 2,37 mmol, 1 eq) em ACN (2,5 mL) a uma solução de NBS (0,0546 g, 3,07 mmol, 1,3 eq) também em ACN (1,5 mL), e colocou-se a solução resultante num banho de gelo. Adicionou-se acetato de amónia (0,00018 g, 0,00236 mmol, 0,01 eq). Aproximadamente 24 horas depois, em agitação à temperatura ambiente, a reação terminou. Evaporou-se o ACN, e ao resíduo juntou-se água e DCM, arrastando-o para âmpola e realizando duas extrações com DCM. A reação e as extrações foram seguidas por c.c.d utilizando como eluente 6:4 hexano:acetato de etilo. Após evaporação, o resíduo foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 6:4 hexano: acetato de etilo), tendo-se obtido um sólido acastanhado com um rendimento de 60%.

Método B: A uma solução de 7-benziloxicumarina (0,2 g, 0,793 mmol, 1 eq) em DCM seco (4 mL) adicionou-se Oxone (0,48 g, 1,586 mmol, 2 eq) e uma solução 2 N de HBr (0,87 mL, 0,175 mmol, 2,2 eq). A reação terminou em aproximadamente 2 horas. A reação foi controlada por c.c.d. usando como eluente 7:3 hexano acetato de etilo. Neutralizou-se o excesso de bromo com amónia e o pH da solução com NaHCO₃ de modo ao pH ficar aproximadamente a 7. Ao resíduo adicionou-se água e DCM e arrastou-se para uma âmpola de decantação, realizando duas extrações com DCM. Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄, filtrou-se e levou-se à secura. Purificou-se o composto por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 7:3 hexano: acetato de etilo), tendo-se obtido um sólido acastanhado num rendimento de 73%. p.f 119-121°C. IV (KBr) ν_{\max} : 3040 (=CH), 2924 (CH₂), 1773 (C=O), 1612 (C=C), 635 (C-Br) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8 (1H, s, ArH4), 7,42-7,34 (6H, m, ArH5/ ArH), 6,94 (1H, dd, *J*=2,3 e 8,6 Hz, ArH6), 6,89 (1H, d, *J*=2,1 Hz, ArH8), 5,13 (2H, s, CH₂) ppm. ¹³C-RMN δ : 162,1 (C=O), 157,5 (C7/C9), 155 (C7/C9), 144 (C4), 135 (ArC), 128,8 (ArC/C5), 128,5 (ArC/C4), 128,1 (ArC/C5), 127,5 (ArC/C5), 113,9 (C6/C3), 113,3 (C6/C3), 101,8 (C8), 70,7 (CH₂) ppm.

4.5.2. 3-bromo-7-hidroxycumarina (6b):

Método A: Adicionou-se a uma solução de 7-hidroxycumarina (0,2 g, 1,23 mmol, 1 eq) em bromobenzeno, CuBr₂ adsorvido em alumina (4,12 g, 6,15 mmol, 5 eq) e colocou-se a 155°C. A reação terminou em aproximadamente 6 horas, tendo sido seguida por c.c.d. eluindo uma vez com hexano, e de seguida com 1:1 hexano:acetato de etilo. Adicionou-se hexano à mistura reacional de forma a precipitar o composto, tendo-se obtido um sólido branco. Purificou-se o composto através de uma preparativa eluindo uma vez com hexano de modo a separar o bromobenzeno que ficou no sólido, e de seguida 1:1 hexano acetato de etilo. Notou-se que o composto decompunha-se em diversos compostos amarelos em contato com a sílica e alumina, pelo que não foi possível purificá-lo através de preparativa.

Método B: metodologia e reagentes iguais ao método A. Mudou-se apenas o solvente para tolueno e realizou-se a reação à temperatura ambiente. A reação terminou em aproximadamente 6 horas, tendo sido seguida por c.c.d. utilizando como eluente 1:1 hexano:acetato de etilo. Levou-

se o tolueno à securo, e o composto purificou-se por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 1:1 hexano: acetato de etilo). No entanto o composto decompôs-se e agarrou à sílica, não sendo possível separá-los.

Método C: Adicionou-se a uma solução de 1 M de bromo em CHCl_3 (1,13 mL, 1,23 mmol, 1 eq), 7-hidroxycumarina (0,2 g, 1,23 mmol, 1 eq). A reação terminou em aproximadamente 15 minutos. Neutralizou-se o excesso de bromo com Et_3N , adicionou-se água, arrastou-se para uma ampola de decantação, e realizaram-se duas extrações com CHCl_3 , e de seguida mais duas com acetato de etilo. Tentou-se purificar o composto através de uma c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): DCM: metanol (2%)), no entanto os compostos não separaram.

4.5.3. 3-bromo-7-etoxicarboniloxicumarina (6c):

Método A: A uma solução da cumarina **5c** (0,1523 g, 0,65 mmol, 1 eq) em tolueno (5 mL), adicionou-se CuBr_2 adsorvido em alumina ^[78] (0,523 g, 0,78 mmol, 1,2 eq). Não houve consumo da cumarina.

Método B: Adicionou-se a uma solução de 1 M de bromo em CHCl_3 (1,18 mL, 1,179 mmol, 1 eq), cumarina **5c** (0,276 g, 1,179 mmol, 1 eq). Após 24 horas adicionou-se mais 0,6 mL de bromo, no entanto a reação não evoluía e após mais 24 horas adicionou-se bissulfito de sódio de modo a neutralizar o bromo. Adicionou-se água e arrastou-se a solução para uma ampola de decantação, tendo-se realizado três extrações com CHCl_3 . Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtrou-se e levou-se à securo. Adicionou-se ao crude uma solução saturada de NaHCO_3 , tendo-se obtido um sólido amarelo. Acidificou-se, adicionou-se DCM e arrastou-se para uma ampola de decantação, tendo-se realizado três extrações com DCM. Purificou-se o composto através de uma c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 7:3 hexano: acetato de etilo). IV (KBr) ν_{max} : 2962 (CH_3), 2927 (CH_2), 2852 (CH_2), 1739 (C=O grupo protetor), 1712 (C=O cumarina), 1610 (C=C) cm^{-1} . ^1H -RMN (CD_3CN) δ : 8,29 (1H, s, ArH4), 7,61 (1H, d, $J=8,6$ Hz, ArH5), 7,26 (1H, d, $J=2$ Hz, ArH8), 7,2 (1H, dd, $J=2,2$ e 8,5 Hz, ArH6), 4,3 (2H, q, $J=7,2$ e 14,3 Hz, CH_2), 1,34 (3H, $J=7$ Hz, CH_3) ppm.

4.6. Síntese de 7-benziloxi-3-vinilcumarina

4.6.1. 7-benziloxi-3-vinilcumarina (7):

Uma solução de 7-benziloxi-3-bromocumarina (0,121 g, 0,376 mmol, 1 eq), trietilamina (24 μL , 0,376 mmol, 1 eq), viniltrifluorborato de potássio (0,059 g, 0,44 mmol, 1,2 eq) e cloreto de paládio (0,006 g, 0,00734 mmol, 0,02 eq) em *n*-propanol (5,6 mL) foi colocado em refluxo a 80°C. A reação terminou em aproximadamente 3 horas. Levou-se o *n*-propanol à securo, e arrastou-se o resíduo com água e DCM para uma ampola de decantação, realizando extrações com DCM. A reação e as extrações foram controladas por c.c.d utilizando como eluente 9:1 hexano:acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 , filtrou-se e levou-se à securo. O composto foi purificado por c.c. *flash* (Kieselgel 60 (Merck): 9:1 hexano: acetato de etilo), tendo-se obtido um sólido amarelo num rendimento de 27%. IV (NaCl) ν_{max} : 3064 ($=\text{CH}$), 3033 ($=\text{CH}$), 2931 (CH_2),

2874 (CH₂), 1713 (C=O), 1615 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,65 (1H, s, ArH₄), 7,44-7,38 (6H, m, ArH₅/PhH), 6,92 (1H, dd, J=2,4 e 8,6 Hz, ArH₆), 6,88 (1H, d, J=2,1, ArH₈), 6,69 (1H, dd, J=11,4 e 17,6 Hz, H_α), 6,12 (1H, dd, J=1 e 17,6 Hz, H_β'), 5,42 (1H, dd, J=1 e 11,3Hz, H_β), 5,28 (2H, s, OCH₂) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 161,6 (C-OBn/C=O), 160,5 (C-OBn/C=O), 154,8 (C₉), 137,8 (C₄/ArC), 136,8 (C₄/ArC), 130,6 (C₅/C_α), 128,8 (ArC), 128,4 (C₅/C_α), 127,5 (ArC), 121,8 (C₃/C_β), 118,2 (C₃/C_β), 113,5 (C₆/C₁₀), 113,2 (C₆/C₁₀), 101,5 (C₈), 70,6 (OCH₂) ppm.

4.7. Reação de hidrogenação

4.7.1. 3-bromo-7-hidroxycumarina (6b):

A uma solução de 7-benziloxi-3-bromocumarina (0,05 g, 0,15 mmol, 1 eq) em etanol (10 mL) adicionou-se Pd/C (0,16 g, 0,015 mmol, 0,1 eq), e colocou-se em atmosfera de hidrogênio. A reação terminou em aproximadamente 3 horas. Filtrou-se e levou-se à secura. Não se obteve o produto pretendido. O crude da mistura reacional foi analisado por ¹H-RMN e por GC-MS. Foram detetadas duas estruturas no espectro de ¹H-RMN, na proporção de aproximadamente 2:1 (**8b**:**8a**), uma referente à 2,3-dihidro-7-hidroxycumarina (**8a**) e outra à 2,4-dihidroxiopropanoato de etilo (**8b**). ¹H-RMN 2,3-dihidro-7-hidroxycumarina (**8a**) (CDCl₃) δ: 7 (1H, d, J=7,8 Hz, ArH₅), 6,62-6,59 (2H, m, ArH₆/ArH₈), 2,9 (2H, t, J=6,4 Hz, CH₂CH₂COO), 2,76 (2H, t, J=6,6 Hz, CH₂COO) ppm. ¹H-RMN 2,4-dihidroxiopropanoato de etilo (**7b**) (CDCl₃) δ: 6,89 (1H, d, J=7,8 Hz, ArH₆), 6,42 (1H, s, ArH₃), 6,38 (1H, d, J=7,4 Hz, ArH₅), 4,13 (2H, q, J=6,8 Hz, OCH₂), 2,82 (2H, t, J=5,6 Hz, ArCH₂), 2,65 (2H, t, J=5,8 Hz, ArCH₂CH₂), 1,23 (3H, t, J=7 Hz, CH₃) ppm. GC-MS: RT 16,10-16,21 m/z 164 (**8a**) e RT 17,57-17,74 m/z 210 (**8b**).

4.8. Síntese de 3-alilcumarinas

4.8.1. 3-alilcumarina (10):

A uma solução de DCC (4,4 mmol, 1,25 eq) em DCM seco (6 mL) adicionou-se ácido 4-pentenóico (4,4 mmol, 1,25 eq). Após uma hora adicionou-se o salicilaldeído (3,5 mmol, 1 eq) e DMAP (0,4 mmol, 0,125 eq), sendo que a reação ficou completa em aproximadamente 3 horas. Filtrou-se a mistura reacional, e ao filtrado adicionou-se base (3,5 mmol, 1,2 eq) (Tabela 4.2). A reação pode ser seguida por c.c.d. usando como eluente 9:1 hexano: acetato de etilo. No entanto não se verificou a formação de cumarina, obtendo-se apenas um líquido incolor, correspondente ao composto intermediário, a 2-formilfenil pente-4-enoato (**8a**). ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,08 (1H, s, CHO), 7,85 (1H, dd, J=1,5 e 7,7 Hz, ArH), 7,58 (1H, m, ArH), 7,35 (1H, t, J=7,5 Hz, ArH), 7,14 (1H, d, J=8,2 Hz, ArH), 5,94-5,84 (1H, m, H_α), 5,14 (1H, dd, J=1,4 e 17,2Hz, H_β'), 5,07 (1H, dd, J=1,1 e 10,2 Hz, H_β), 2,75 (2H, t, J=7,4 Hz, H₉), 2,52 (2H, m, H₁₀) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃) δ: 188,7 (CHO), 171,3 (C₈), 151,7 (C₂), 136,2 (C_α/ ArC), 135,3 (C_α/ ArC), 131 (ArC), 128,1 (ArC), 126,4 (ArC), 123,5 (ArC), 116 (C_β), 33,3 (C₉), 28,6 (C₁₀) ppm.

Tabela 4.1 - Condições experimentais utilizadas na síntese da 3-alilcumarina.

Solvente	Base	Rendimento
DCM	Cs ₂ CO ₃	Não houve reação
DCM	Amberlyst	Não houve reação
DCM	TsOH	Não houve reação
Dioxano	<i>t</i> -BuOK	Não houve reação
DCM em refluxo	Não se utilizou base	Não houve reação
DCM	NaH	Não houve reação
Dioxano	LDA	Não houve reação

4.9. Reações de polimerização

4.9.1. Poliestireno (11a):

A uma solução de estireno (2,2 mL, 19,2 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (30 mL) adicionou-se AIBN (0,0365 g, 0,222 mmol, 0,0115 eq). A solução foi posteriormente desarejada com uma corrente de azoto durante 5 minutos. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação foi controlada por c.c.d utilizando como eluente 9:1 hexano: acetato de etilo, e terminou aproximadamente em 24 horas. Levou-se o ACN à secura. Precipitou-se o polímero ao dissolver o crude em tolueno e adicionando gota a gota em metanol gelado. Pó branco. $M_w=2584$ u.m.a. $M_n=2289$ u.m.a. PD=1,13. IV (KBr) ν_{max} : 3085 (=CH), 3060 (=CH), 3023 (=CH), 2918 (CH₂), 2849 (CH), 1601 (C=C), 1493 (C=C), 1452 (CH₂), 697 (Ph) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,7, 1-7,06 (2H, bl, ArH), 6,6-6,47 (3H, bl, ArH), 1,86 (1H, bl, CH), 1,44 (2H, bl, CH₂) ppm. ¹³C-RMN (CDCl₃) δ : 144,4 (ArC), 135,5 (ArC), 128,8 (ArC), 128,5 (ArC), 128,1 (ArC), 127,5 (ArC), 29,7 (CH), 28,6 (CH₂) ppm.

4.9.2. Poliácrlato de metilo (11b):

A uma solução de acrilato de metilo (1,73 mL, 19,2 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (30 mL) adicionou-se AIBN (0,365 g, 2,22 mmol, 0,115 eq). A solução foi posteriormente desarejada com uma corrente de azoto durante 5 minutos. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Após 24 horas e por se observar ainda a presença de acrilato de metilo adicionou-se mais 0,36 g de AIBN. A reação foi controlado por c.c.d. utilizando como eluente 8:2 hexano:acetato de etilo e permanganato de potássio para revelar. A reação terminou após 48 horas. Levou-se o ACN à secura. Dissolveu-se o óleo resultante numa pequena quantidade de acetona e adicionou-se água, havendo formação de um filme. Filme branco. IV (NaCl) ν_{max} : 2955 (CH₃), 2849 (CH₂), 1735 (C=O), 1438 (CH₂) cm⁻¹. ¹H-RMN δ : 3,65 (3H, bl, OCH₃), 2,29 (1H, bl, CHCOOMe), 1,91 (1H, bl, CH₂), 1,67 (1H, bl, CH₂) ppm. ¹³C-RMN δ : 174,9 (C=O), 51,7 (OCH₃), 41,3 (CH), 34,8 (CH₂) ppm.

4.9.3. Poliacrilamida (11c):

A 292 μL de uma solução de 40% de acrilamida em água adicionou-se 695 μL de água e levou-se ao ultrassons. Adicionou-se de seguida 5 μL de uma solução 10% de APS, e após isso 5 μL de uma solução 10% de TEMED. Colocou-se a solução a 30°C, e após meia hora esta possuía uma consistência gelatinosa, a qual coincide com a formação da poliacrilamida. Após colocar-se na linha formou-se um filme incolor insolúvel. IV (UATR) ν_{max} : 3343 (NH_2), 3285 (NH_2), 2931 (CH_2), 1655 (C=O), 1604 (NH_2), 1420 (CH_2), 1322 (CH) cm^{-1} .

4.9.4. Poli-isopropilacrilamida (11d):

Método A: A uma solução de *N*-isopropilacrilamida (0,15 g, 0,798 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (12 mL) adicionou-se AIBN (0,0065 g, 0,0399 mmol, 0,05 eq). Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A cada 24 horas adicionou-se mais 0,025 eq de AIBN, não havendo consumo do reagente.

Método B: A uma solução de *N*-isopropilacrilamida (0,15 g, 0,798 mmol, 1 eq) em dioxano seco e desarejado (12 mL) adicionou-se AIBN (0,0065 g, 0,0399 mmol, 0,05 eq). Após 24 horas adicionou-se mais 0,01 eq de AIBN. A reação terminou em 72 horas. Esta reação foi controlada por c.c.d. utilizando como eluente 1:1 hexano: acetato de etilo e revelando com permanganato de potássio. Levou-se o dioxano à secura e lavou-se o crude com éter de modo a retirar a isopropilacrilamida que possa não ter reagido. Houve formação de um óleo amarelo. IV (NaCl) ν_{max} : 3299 (NH), 2973 (CH_3), 2934 (CH_2), 2876 (CH), 1644 (C=O), 1546 (NH), 1461 (CH_2) cm^{-1} . ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,08 (1H, s, NH), 3,95 (1H, bl, CH), 3,29 (1H, bl, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,07 (1H, bl, CH_2), 1,74 (1H, bl, CH_2), 1,09 (6H, bl, CH_3) ppm.

4.10. Reações de co-polimerização

4.10.1 Co-polimerização de acrilato de metilo com 3-vinilcumarinas (razão 5:1 em acetonitrilo)

4.10.1.1 Co-polímero de acrilato de metilo com 3-vinilcumarina (12a):

Método A: Uma solução de 3-vinilcumarina (0,25 g, 1,45 mmol, 1 eq) em ACN (10 mL) seco e desarejado foi colocado sob corrente de azoto durante 5 minutos. Após isso adicionou-se o acrilato de metilo (0,65 mL, 7,25 mmol, 5 eq) e o AIBN (0,1372 g, 0,84 mmol, 0,58 eq), tendo-se adicionado metade do AIBN ao iniciar a reação, e a outra metade após 7 horas. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação foi controlada por c.c.d com eluente 7:3 hexano: acetato de etilo, e levou aproximadamente 24 horas a terminar. Levou-se o ACN à secura, e ao crude adicionou-se metanol, havendo precipitação de um sólido castanho.

Método B: Uma solução de 3-vinilcumarina (0,07 g, 0,407 mmol, 1 eq) em ACN (5 mL) seco e desarejado foi colocada sobre corrente de azoto durante 5 minutos. Após isso adicionou-se o acrilato de metilo (0,18 mL, 2,04 mmol) e o AIBN (0,014g, 0,085 mmol, 0,21 eq). Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação terminou após 48 horas. Levou-se o ACN à secura, e ao crude adicionou-se metanol, havendo precipitação de um sólido castanho. $M_w=1235$ u.m.a. $M_n=1183$

u.m.a. PD=1,04. IV (NaCl) ν_{\max} : 2998 (=CH), 2954 (CH₃), 2851 (CH₂), 1739 (C=O), 1610 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,62-7,29 (bl, ArH cumarina), 3,65 (bl, OCH₃), 2,29 (bl, CHCOOMe), 1,92-1,67 (bl, CH₂) ppm.

4.10.1.2 Co-polímero de acrilato de metilo com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (12b):

A uma solução de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (0,059 g, 0,3138 mmol, 1 eq) em ACN (5 mL) seco e desarejado pelo método de congelamento-vácuo e descongelamento (*freeze-pump-thaw*). Adicionou-se o acrilato de metilo (0,14 mL, 1,569 mmol, 5 eq) e o AIBN (0,01 g, 0,06276 mmol, 0,2 eq). Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação terminou 72 horas depois, tendo-se adicionado 0,01 g de AIBN a cada 24 horas (num total de 0,02g de AIBN). Levou-se à secura, e precipitou-se ao adicionar éter etílico ao crude, obtendo-se um sólido castanho. $M_w=997$ u.m.a. $M_n=941$ u.m.a. PD=1,04. IV (KBr) ν_{\max} : 3331 (OH), 2954 (CH₃), 2931 (CH₂), 1739 (C=O), 1611 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CD₃CN) δ : 7,5-7,15 (bl, ArH5/ArH4 cumarina), 6,75 (bl, ArH6/ArH8), 3,61 (bl, OCH₃), 2,33 (bl, CHCOOMe), 2,15 (bl, CH₂) ppm.

4.10.1.3 Co-polímero de acrilato de metilo com 7-metoxi-3-vinilcumarina (12c):

Método A: A uma solução de 7-metoxi-3-vinilcumarina (0,075 g, 0,371 mmol, 1 eq) em ACN (7 mL) seco e desarejado adicionou-se acrilato de metilo (0,167 mL, 1,855 mmol, 5 eq). Através de um injetor automático adicionou-se ao longo de 17 horas o AIBN (0,012 g, 0,0742 mmol, 0,2 eq), o qual estava dissolvido em ACN seco e desarejado (6 mL). Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Em aproximadamente 48 horas a reação estava terminada. O ACN foi evaporado à secura e o crude dissolvido em metanol, tendo-se adicionado algumas gotas de água de modo a obter um precipitado castanho.

Método B: A uma solução de 7-metoxi-3-vinilcumarina (0,075 g, 0,371 mmol, 1 eq) em ACN (7 mL) seco e desarejado adicionou-se acrilato de metilo (0,167 mL, 1,855 mmol, 5 eq), e AIBN (0,06 g, 0,371 mmol, 0,1 eq). O AIBN adicionou-se metade ao iniciar a reação e a outra metade após 24 horas. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Em aproximadamente 72 horas a reação estava terminada. O ACN foi evaporado à secura e o crude dissolvido em metanol, tendo-se adicionado algumas gotas de água de modo a obter um precipitado castanho. $M_w=975$ u.m.a. $M_n=899$ u.m.a. PD=1,08. IV (KBr) ν_{\max} : 3063 (=CH), 2956 (CH₃), 2844 (CH₂), 1729 (C=O), 1612 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CD₃CN) δ : 7,81 (bl, ArH4), 7,43-7,37 (bl, ArH5), 6,93-6,82 (bl, ArH6/ArH8), 3,86 (bl, OCH₃ cumarina), 3,65 (bl, OCH₃ acrilato de metilo), 2,3 (bl, CHCOOMe), 1,93 (bl, CH₂), 1,69 (bl, CH₂) ppm

4.10.2 Co-polimerização de estireno com 3-vinilcumarinas (razão 5:1) em acetonitrilo

4.10.2.1 Co-polímero de estireno com 3-vinilcumarina (13a):

A uma solução de 3-vinilcumarina (0,1116 g, 0,649 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (5 mL) adicionou-se estireno (0,38 mL, 3,25 mmol, 5 eq) e AIBN (0,0609 g, 0,371 mmol, 0,57 eq). Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Adicionou-se a cada 24 horas mais 0,0305 g de AIBN num total de 0,061 g. Ao final de 72 horas toda a cumarina foi consumida. A reação foi seguida por c.c.d. utilizando como eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. Levou-se o ACN à secura e precipitou-se o polímero ao dissolver o crude em metanol. O sólido castanho obtido, por ser difícil de filtração, foi separado por centrifugação. $M_w=880$ u.m.a. $M_n=808$ u.m.a. $PD=1,09$. IV (KBr) ν_{max} : 3026 (=CH), 2924 (CH₂), 1717 (C=O), 1605 (C=C), 1452 (CH₂) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,4-7,15 (bl, ArH), 1,81 (bl, CH, CH₂) ppm.

4.10.2.2 Co-Polímero de estireno com 7-dietilamina-3-vinilcumarina (13b):

A uma solução de 7-dietilamina-3-vinilcumarina (0,1296 g, 0,566 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (10 mL) adicionou-se estireno (0,32 mL, 2,83 mmol, 5 eq) e AIBN (0,0477g, 0,291mmol, 0,5eq). O AIBN foi adicionado metade ao colocar a reação, e a outra metade ao fim de 8 horas. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação terminou em aproximadamente 48 horas, tendo sido controlada por c.c.d utilizando como eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. Levou-se o ACN à secura. Precipitou-se o polímero, um sólido castanho, dissolvendo o crude em acetona e adicionando éter etílico, o qual foi isolado por centrifugação. IV (KBr) ν_{max} : 2974 (CH₃), 2934 (CH₂), 1707 (C=O), 1608 (C=C), 1354 (C-N) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,14-6,47 (bl, ArH), 3,39 (bl, NCH₂), 1,67 (bl, CH), 1,21 (bl, CH₂), 0,94 (bl, CH₃) ppm.

4.10.2.3 Co-polímero de estireno com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (13c):

Método A: A uma solução de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (0,15 g, 0,798 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (13 mL) adicionou-se estireno (0,46 mL, 3,99 mmol, 5 eq) e AIBN (0,026 g, 0,1596 mmol, 0,2 eq). Após 48 horas a cumarina não tinha sido consumida. Adicionou-se ao longo de 5 horas, através de um injetor automático, 0,052 g de AIBN dissolvido em 10mL de ACN seco e desarejado. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A reação terminou em aproximadamente 24 horas. A reação foi controlada por c.c.d utilizando como solvente 7:3 hexano:acetato de etilo. Levou-se à secura o ACN. Precipitou-se o polímero, um sólido castanho, dissolvendo o crude em acetona e adicionando clorofórmio.

Método B: A uma solução de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (0,045 g, 0,239 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (9 mL) adicionou-se estireno (0,13 mL, 1,195 mmol, 5 eq) e AIBN (0,078 g, 0,0478 mmol, 0,2 eq). Adicionou-se metade do AIBN ao início da reação, a outra metade 24 horas depois, e mais 0,1 eq 24 horas após a última adição. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. A

reação terminou em aproximadamente 72 horas. IV (NaCl) ν_{max} : 3411 (OH), 2934 (CH₂), 2858 (CH₂), 1706 (C=O), 1613 (C=C), 1452 (CH₂) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 8,04-7,92 (bl, ArH₄), 7,31 (bl, ArH₅/ ArH estireno), 6,77 (bl, ArH₆/ArH₈), 2,57 (bl, CH), 1,93-1,2 (bl, CH₂) ppm.

4.10.2.4 Co-polímero de estireno com 7-metoxi-3-vinilcumarina (13d):

A uma solução de 7-metoxi-3-vinilcumarina (0,075 g, 0,371 mmol, 1 eq) em ACN seco e desarejado (7 mL) adicionou-se estireno (0,21 mL, 1,855 mmol, 5 eq), e AIBN (0,012 g, 0,073 mmol, 0,2 eq) adicionado através do injetor automático, dissolvido em 3 mL de ACN durante 3 horas. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Após 24 horas adicionou-se mais 0,006 g de AIBN. A reação terminou em aproximadamente 72 horas. A reação foi controlada por c.c.d com eluente 7:3 hexano: acetato de etilo. Levou-se o ACN à secura, e o crude foi dissolvido em clorofórmio e o polímero precipitado após adição gota a gota de hexano gelado, tendo-se obtido um sólido amarelo. IV (KBr) ν_{max} : 2929 (CH₂), 2853 (CH₂), 1720 (C=O), 1613 (C=C) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,37 (bl, ArH), 3,89 (bl, OCH₃), 2,06-1,61 (bl, CH), 1,26 (bl, CH₂).

4.10.3 Co-polimerização de isopropilacrilamida com 3-vinilcumarinas (razão 5:1) em dioxano

4.10.3.1 Co-polímero de isopropilacrilamida com 7-hidroxi-3-vinilcumarina (14a):

Procedeu-se ao desarejamento de uma solução de 7-hidroxi-3-vinilcumarina (0,04 g, 0,213 mmol, 1 eq), isopropilacrilamida (0,1204 g, 1,065 mmol, 5 eq) e AIBN (0,0069 g, 0,0426 mmol, 0,2 eq) em dioxano seco (3 mL) pelo método de *freeze-pump-thaw*. Após 24 horas adicionou-se mais 0,0069 g de AIBN e repetiu-se o processo de congelamento-vácuo e descongelamento. Colocou-se a reação a refluxo a 80°C. Após 24 horas a reação terminou. A reação foi controlada por c.c.d. utilizando como eluente 1:1 hexano: acetato de etilo. Levou-se o dioxano à secura, e precipitou-se o polímero ao dissolver o crude em acetona, e adicionando de seguida a éter etílico. Obteve-se um sólido amarelo. IV (KBr) ν_{max} : 3291 (NH), 2974 (CH₃), 2934 (CH₂), 1707 (C=O cumarina), 1644 (C=O amida), 1546 (C-N amida secundária) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 6,86 (bl, ArH), 3,98 (bl, NCH), 2,96 (bl, CH), 2,13 (bl, CH₂), 1,79-1,62 (bl, CH₂), 1,12 (bl, CH₃) ppm.

5. Referências

- [1] S. M. Sethna and N. M. Shah, *The chemistry of coumarins*, *Chem. Rev.* **1945**, 36, 1-62.
- [2] M. Tasior, D. Kim, S. Singha, M. Krzeszewski, K. H. Ahn and D. T. Gryko, *pi-Expanded coumarins: synthesis, optical properties and applications*, *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3, 1421-1446.
- [3] M. Min, B. Kim and S. Hong, *Direct C-H cross-coupling approach to heteroaryl coumarins*, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2692-2698.
- [4] A. M. Saleh and W. Abu El-Soud, *Evidence for "gibberellin-like" activity of coumarin*, *S. Afr. J. Bot.* **2015**, 100, 51-57.
- [5] D. Chouchi and D. Barth, *Rapid identification of some coumarin derivatives in deterpenated citrus peel oil by gas-chromatography*, *J. Chromatogr. A* **1994**, 672, 177-183.
- [6] J. Cherng, W. Chiang and L. Chiang, *Immunomodulatory activities of common vegetables and spices of Umbelliferae and its related coumarins and flavonoids*, *Food Chemistry* **2008**, 944-950.
- [7] J. R. S. Hoult and M. Payá, *Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products with Therapeutic Potential*, *Gen. Pharmac.* **1996**, 27, 713-722.
- [8] L. Lunagariya and D. Bhavasar, *Coumarin as a Potential Pharmacophore in Medicinal Chemistry*, *International Journal for Research in Management and Pharmacy* **2014**, 3, 44-51.
- [9] C. Bruhlmann, F. Ooms, P. A. Carrupt, B. Testa, M. Catto, F. Leonetti, C. Altomare and A. Carotti, *Coumarins derivatives as dual inhibitors of acetylcholinesterase and monoamine oxidase*, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3195-3198.
- [10] M. H. Shaikh, D. D. Subhedar, B. B. Shingate, F. A. K. Khan, J. N. Sangshetti, V. M. Khedkar, L. Nawale, D. Sarkar, G. R. Navale and S. S. Shinde, *Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel coumarin incorporated triazoles as antitubercular, antioxidant and antimicrobial agents*, *Med. Chem. Res.* **2016**, 25, 790-804.
- [11] R. Nagamallu, B. Srinivasan, M. B. Ningappa and A. K. Kariyappa, *Synthesis of novel coumarin appended bis(formylpyrazole) derivatives: Studies on their antimicrobial and antioxidant activities*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 690-694.
- [12] Y. Shokoohinia, S. E. Sajjadi, S. Gholamzadeh, A. Fattahi and M. Behbahani, *Antiviral and cytotoxic evaluation of coumarins from Prangos ferulacea*, *Pharm. Biol.* **2014**, 52, 1543-1549.
- [13] S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari and G. Bansal, *Coumarin hybrids as novel therapeutic agents*, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 3806-3814.
- [14] S. Gurrapu, S. K. Jonnalagadda, M. A. Alam, C. T. Ronayne, G. L. Nelson, L. N. Solano, E. A. Lueth, L. R. Drewes and V. R. Mereddy, *Coumarin carboxylic acids as monocarboxylate transporter 1 inhibitors: In vitro and in vivo studies as potential anticancer agents*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3282-3286.
- [15] Y. B. Wang, H. T. Liu, P. Lu, R. Mao, X. J. Xue, C. Fan and J. X. She, *Design, Synthesis, and In Vitro Evaluation of Novel 3, 7-Disubstituted Coumarin Derivatives as Potent Anticancer Agents*, *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, 86, 637-647.
- [16] D. H. Dawood, R. Z. Batran, T. A. Farghaly, M. A. Khedr and M. M. Abdulla, *New Coumarin Derivatives as Potent Selective COX-2 Inhibitors: Synthesis, Anti-Inflammatory, QSAR, and Molecular Modeling Studies*, *Arch. Pharm.* **2015**, 348, 875-888.
- [17] X. Y. Song, J. F. Hu, M. N. Sun, Z. P. Li, Z. X. Zhu, L. K. Song, Y. H. Yuan, G. Liu and N. H. Chen, *IMM-H004, a novel coumarin derivative compound, attenuates the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-activated BV2 microglia*, *Brain Res. Bull.* **2014**, 106, 30-38.
- [18] A. Kotali, D. A. Nasiopoulou, C. A. Tsoleridis, P. A. Harris, C. A. Kontogiorgis and D. J. Hadjipavlou-Litina, *Antioxidant Activity of 3- N-(Acyldiazono)ethyl -4-hydroxy-coumarins*, *Molecules* **2016**, 21, 11.
- [19] Y. Bai, D. H. Li, T. T. Zhou, N. B. Qin, Z. L. Li, Z. G. Yu and H. M. Hua, *Coumarins from the roots of Angelica dahurica with antioxidant and antiproliferative activities*, *J. Funct. Food.* **2016**, 20, 453-462.
- [20] L. Lei, Y. B. Xue, Z. Liu, S. S. Peng, Y. He, Y. Zhang, R. Fang, J. P. Wang, Z. W. Luo, G. M. Yao, J. W. Zhang, G. Zhang, H. P. Song and Y. H. Zhang, *Coumarin derivatives from Ainsliaea fragrans and their anticoagulant activity*, *Sci Rep* **2015**, 5, 9.
- [21] I. Manolov, C. Maichle-Moessmer, I. Nicolova and N. Danchev, *Synthesis and anticoagulant activities of substituted 2,4-diketochromans, biscoumarins, and chromanocoumarins*, *Arch. Pharm.* **2006**, 339, 319-326.
- [22] M. Dasko, M. Maslyk, K. Kubinski, J. Aszyk, J. Rachon and S. Demkowicz, *Synthesis and steroid sulfatase inhibitory activities of N-phosphorylated 3-(4-aminophenyl)-coumarin-7-O-sulfamates*, *MedChemComm* **2016**, 7, 1146-1150.

- [23] A. Fonseca, M. J. Matos, J. Reis, Y. Duarte, M. Gutierrez, L. Santana, E. Uriarte and F. Borges, *Exploring coumarin potentialities: development of new enzymatic inhibitors based on the 6-methyl-3-carboxamidocoumarin scaffold*, *Rsc Advances* **2016**, 6, 49764-49768.
- [24] G. Pineo and R. D. Hull, *Coumarin therapy in thrombosis*, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **2003**, 17, 201-+.
- [25] K. K. Sanap and S. D. Samant, *Synthesis of coumarin based fluorescent compounds*, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5407-5410.
- [26] C. S. Chu and Y. L. Lo, *Ratiometric fiber-optic oxygen sensors based on sol-gel matrix doped with metalloporphyrin and 7-amino-4-trifluoromethyl coumarin*, *Sens. Actuator B-Chem.* **2008**, 134, 711-717.
- [27] N. Kedia, S. G. Roy, P. De and S. Bagchi, *Synthesis of a Polymer Bearing Several Coumarin Dyes along the Side Chain and Study of its Fluorescence in Pure and Binary Solvent Mixtures as well as Aqueous Surfactant Solutions*, *J. Phys. Chem. B* **2014**, 118, 4683-4692.
- [28] R. I. Khan and K. Pitchumani, *beta-Cyclodextrin included coumarin derivatives as selective fluorescent sensors for Cu²⁺ ions in HeLa cells*, *Rsc Advances* **2016**, 6, 20269-20275.
- [29] C. S. Chu and T. H. Lin, *A new portable optical sensor for dual sensing of temperature and oxygen*, *Sens. Actuator B-Chem.* **2014**, 202, 508-515.
- [30] a) J. McCree-Grey, J. M. Cole and P. J. Evans, *Preferred Molecular Orientation of Coumarin 343 on TiO₂ Surfaces: Application to Dye-Sensitized Solar Cells*, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, 7, 16404-16409; b) E. Torres, S. Sequeira, P. Parreira, P. Mendes, T. Silva, K. Lobato and M. J. Brites, *Coumarin dye with ethynyl group as pi-spacer unit for dye sensitized solar cells*, *J. Photochem. Photobiol. A-Chem.* **2015**, 310, 1-8.
- [31] M. Trkovic and Z. Ivezic, *Syntheses of some new coumarin-quinolone carboxylic acids*, *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37.
- [32] M. K. Potdar, S. S. Mohile and M. M. Salunkhe, *Coumarin syntheses via Pechmann condensation in Lewis acidic chloroaluminate ionic liquid*, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9285-9287.
- [33] R. Menegatti, *Green Chemistry – Aspects for the Knoevenagel Reaction Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches* **2012**, 2-32.
- [34] X. M. Hu, C. Ngwa and Q. G. Zheng, *A Simple and Efficient Procedure for Knoevenagel Reaction Promoted by Imidazolium-Based Ionic Liquids*, *Curr. Org. Synth.* **2016**, 13, 101-110.
- [35] Y. W. Ren, J. X. Lu, O. Jiang, X. F. Cheng and J. Chen, *Amine-grafted on lanthanide metal-organic frameworks: Three solid base catalysts for Knoevenagel condensation reaction*, *Chin. J. Catal.* **2015**, 36, 1949-1956.
- [36] V. G. Desai, J. B. Shet, S. G. Tilve and R. S. Mali, *Intramolecular Wittig reactions. A new synthesis of coumarins and 2-quinolones*, *J. Chem. Res.-S* **2003**, 628-629.
- [37] I. T. Hwang, S. A. Lee, J. S. Hwang and K. I. Lee, *A Facile Synthesis of Highly Functionalized 4-Arylcoumarins via Kostanecki Reactions Mediated by DBU*, *Molecules* **2011**, 16, 6313-6321.
- [38] Y. Fall, C. Teran, M. Teijeira, L. Santana and E. Uriarte, *Synthesis of new 4-cyclohexylcoumarin derivatives*, *Synthesis* **2000**, 643-645.
- [39] T. Minami, Y. Matsumoto, S. Nakamura, S. Koyanagi and M. Yamaguchi, *3-vinylcoumarins and 3-vinylchromenes as dienes - application to the synthesis of 3,4-fused coumarins and chromenes*, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 167-173.
- [40] A. Wojtasiewicz, M. Barbasiewicz and M. Makosza, *Intramolecular Addition of γ -Chloro Carbanions to Electrophilic Groups: Synthesis of Tricyclic Tetrahydrofurans, Pyrrolidines, and Cyclopentanes*, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1885-1894.
- [41] J. Gordo, J. Avo, A. J. Parola, J. C. Lima, A. Pereira and P. S. Branco, *Convenient Synthesis of 3-Vinyl and 3-Styryl Coumarins*, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5112-5115.
- [42] A. Nimpaiboon, M. Sriring and J. T. Sakdapipanich, *Molecular structure and storage hardening of natural rubber: Insight into the reactions between hydroxylamine and phospholipids linked to natural rubber molecule*, *J. Appl. Polym. Sci.* **2016**, 133, 9.
- [43] a) R.C.Thompson, C.J.Moore, F. S. v. Saal and S. H. Swan, *Plastics, the environment and human health: current consensus and future trends*, *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences* **2009**, 2153-2166; b) G. Vlasov in *Biodegradable and biocompatible carbon-chain polymer-protein conjugates as carriers of biologically active substances: problems of synthesis, risks of application and how to overcome them*, Vol. Eds.: Y. Magarshak, S. Kozyrev and A. K. Vaseashta), Springer, Dordrecht, **2009**, pp. 341-352.
- [44] L. H. Baekelan, *The synthesis, constitution, and uses of bakelite*, *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **1909**.
- [45] J. Clayden, N. Greeves and S. Warren, *Organic Chemistry*, **2012**, p. 1451-1479.

- [46] M. K. Mishra, *Radical vinyl polymerization by chemical initiation*, *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.* **1981**, C20, 149-205.
- [47] N. Jordao, R. Gavara and A. J. Parola, *Flavylium-Supported Poly(N-isopropylacrylamide): A Class of Multistimuli Responsive Polymer*, *Macromolecules* **2013**, 46, 9055-9063.
- [48] S. M. Deng and F. M. Meng, *Copolymerization of acrylamide with acrylonitrile by using ammonium persulfate-N,N,N',N'-tetramethyl ethylenediamine in aqueous-solution*, *J. Macromol. Sci.-Pure Appl. Chem.* **1994**, A31, 1289-1301.
- [49] M. Gursoy, T. Ucar, Z. Tosun and M. Karaman, *Initiation of 2-Hydroxyethyl Methacrylate Polymerization by Tert-Butyl Peroxide in a Planar PECVD System*, *Plasma Process. Polym.* **2016**, 13, 438-446.
- [50] A. Routaray, N. Nath, T. Maharana, P. K. Sahoo, J. P. Das and A. K. Sutar, *Salicylaldehyde Copper(II) complex catalyst: Pioneer for ring opening Polymerization of Lactide*, *J. Chem. Sci.* **2016**, 128, 883-891.
- [51] J. Han, B. Zhao, A. J. Tang, Y. Q. Gao and C. Gao, *Fast and scalable production of hyperbranched polythioether-yne by a combination of thiol-halogen click-like coupling and thiol-yne click polymerization*, *Polym. Chem.* **2012**, 3, 1918-1925.
- [52] W. H. Carothers, *Studies on polymerization and ring formation. I. an introduction to the general theory of condensation polymers*, *Theories of condensation polymers* **1929**, 51, 2548-2559.
- [53] C. Ozeroglu and A. Birdal, *Swelling properties of acrylamide-N,N'-methylene bis(acrylamide) hydrogels synthesized by using meso-2,3-dimercaptosuccinic acid-cerium(IV) redox couple*, *Express Polym. Lett.* **2009**, 3, 168-176.
- [54] A. Z. Abyshev, I. V. Brodsky, P. P. Denisenko, V. A. Kropachev, Y. K. Melnik, N. I. Savelieva and I. G. Simonova, *Synthesis and pharmacology of monomeric coumarins and of their copolymers*, *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1977**, 11, 41-48.
- [55] Y. Chen and Y. H. Chen, *Preparation and solution properties of ionomer originated from styrene-coumarin copolymer*, *J. Appl. Polym. Sci.* **1995**, 57, 255-263.
- [56] J. Q. Jiang, Y. Liu, Y. H. Gong, Q. Z. Shu, M. Yin, X. Y. Liu and M. Q. Chen, *pH-induced outward movement of star centers within coumarin-centered star-block polymer micelles*, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10883-10885.
- [57] F. Jia, Y. Wang, H. B. Wang, Q. Jin, T. J. Cai, Y. J. Chen and J. Ji, *Light cross-linkable and pH de-cross-linkable drug nanocarriers for intracellular drug delivery*, *Polym. Chem.* **2015**, 6, 2069-2075.
- [58] S. Venkatesan, B. Ranjithkumar, S. Rajeshkumar and K. A. Basha, *Synthesis, characterization, thermal stability and antibacterial activity of coumarin based methacrylate copolymers*, *Chin. J. Polym. Sci.* **2014**, 32, 1373-1380.
- [59] R. H. Huyck, S. R. Trenor, B. J. Love and T. E. Long, *Photodimerization of coumarin functionalized poly(alkyl acrylate) and poly(alkyl methacrylate) random copolymers: Influence of copolymer composition on photocrosslinking*, *J. Macromol. Sci. Part A-Pure Appl. Chem.* **2008**, 45, 9-15.
- [60] A. S. Fawcett and M. A. Brook, *Thermoplastic Silicone Elastomers through Self-Association of Pendant Coumarin Groups*, *Macromolecules* **2014**, 47, 1656-1663.
- [61] A. S. Abd-El-Aziz, P. O. Shipman, E. G. Neeland, T. C. Corkery, S. Mohammed, P. D. Harvey, H. M. Mohamed, A. H. Bedair, A. M. El-Agrody, P. M. Aguiar and S. Kroeker, *Benzo f - and Benzo h Coumarin-Containing poly(methyl methacrylate)s and poly(methyl methacrylate)s with pendant coumarin-containing azo dyes*, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 209, 84-103.
- [62] M. Schraub, H. C. Kim and N. Hampp, *Photoinduced refractive index changes of 3-phenyl-coumarin containing polymers for ophthalmic applications*, *Eur. Polym. J.* **2014**, 51, 21-27.
- [63] M. Schraub and N. Hampp in *Smart polymers containing substituted coumarin side groups enable photo-induced tuning of focal length of intraocular lenses*, Vol. 7885 Eds.: F. Manns, P. G. Soderberg and A. Ho), *Spie-Int Soc Optical Engineering*, Bellingham, **2011**.
- [64] B. Y. Wang, X. Y. Liu, S. L. Ding and Z. X. Su, *Synthesis and photophysical properties of a blue water-soluble fluorescent polymer for Ni(2+) and proton sensing*, *J. Polym. Res.* **2011**, 18, 1315-1322.
- [65] S. Uchiyama, Y. Matsumura, A. P. de Silva and K. Iwai, *Fluorescent molecular thermometers based on polymers showing temperature-induced phase transitions and labeled with polarity-responsive benzofurazans*, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 5926-5935.
- [66] A. Yamada, Y. Hiruta, J. Wang, E. Ayano and H. Kanazawa, *Design of Environmentally Responsive Fluorescent Polymer Probes for Cellular Imaging*, *Biomacromolecules* **2015**, 16, 2356-2362.
- [67] S. M. A. Martins, P. C. S. Branco and A. Pereira, *An Efficient Methodology for the Synthesis of 3-Styryl Coumarins*, *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 688-693.

- [68] R. M. Silverstein, F. X. Webster and D. J. Kiemle, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, **2005**, p.
- [69] J. S. de Melo and P. F. Fernandes, *Spectroscopy and photophysics of 4-and 7-hydroxycoumarins and their thione analogs*, *J. Mol. Struct.* **2001**, 565, 69-78.
- [70] P. Crozet, *TRIPLET-TRIPLET ABSORPTION OF COUMARIN AND 7-HYDROXYCOUMARIN*, *Chem. Phys. Lett.* **1974**, 25, 114-118.
- [71] O. W. Akselsen, L. Skattebol and T. V. Hansen, *ortho-Formylation of oxygenated phenols*, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6339-6341.
- [72] N. Malik, Z. Q. Zhang and P. Erhardt, *Total Synthesis of (+/-)-Glyceollin II and a Dihydro Derivative*, *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2940-2947.
- [73] S. Maeda, H. Masuda and T. Tokoroyama, *Studies on the preparation of bioactive lignans by oxidative coupling reaction. 3. synthesis of polyphenolic benzofuran and coumestan derivatives by oxidative coupling reaction of methyl (E)-3-(4-hidroxy-2-methoxyphenyl)propenoate and their inhibitory effect on lipid-peroxidation*, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2536-2545.
- [74] K. Venkateswarlu, K. Suneel, B. Das, K. N. Reddy and T. S. Reddy, *Simple Catalyst-Free Regio- and Chemoselective Monobromination of Aromatics Using NBS in Polyethylene Glycol*, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 215-219.
- [75] B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah and K. R. Reddy, *A facile nuclear bromination of phenols and anilines using NBS in the presence of ammonium acetate as a catalyst*, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2007**, 267, 30-33.
- [76] K. Tanemura, T. Suzuki, Y. Nishida, K. Satsumabayashi and T. Horaguchi, *A mild and efficient procedure for alpha-bromination of ketones using N-bromosuccinimide catalysed by ammonium acetate*, *Chem. Commun.* **2004**, 470-471.
- [77] N. C. Ganguly, S. Nayek and S. Chandra, *An efficient regioselective bromination protocol of activated coumarins using 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadienone*, *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **2013**, 91, 1155-1159.
- [78] P. C. Thapliyal, P. K. Singh and R. N. Khanna, *Copper(II) halides adsorbed on alumina as a halogenating reagent for coumarins*, *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2821-2826.
- [79] M. Y. Zhou, S. S. Kong, L. Q. Zhang, M. Zhao, J. A. Duan, Z. Ou-Yang and M. Wang, *CuBr₂ catalyzed bromination/oxidation of isochromans to benzaldehyde derivatives*, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3962-3964.
- [80] R. Martin and S. L. Buchwald, *Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands*, *Accounts Chem. Res.* **2008**, 41, 1461-1473.
- [81] L. W. L. Woo, N. M. Howarth, A. Purohit, H. A. M. Hejaz, M. J. Reed and B. V. L. Potter, *Steroidal and nonsteroidal sulfamates as potent inhibitors of steroid sulfatase*, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1068-1083.
- [82] S. Khatib, O. Nerya, R. Musa, S. Tamir, T. Peter and J. Vaya, *Enhanced substituted resorcinol hydrophobicity augments tyrosinase inhibition potency*, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2676-2681.
- [83] C. I. Stathakis, S. M. Manolikakes and P. Knochel, *TMPZnOPiv center dot LiCl: A New Base for the Preparation of Air-Stable Solid Zinc Pivalates of Sensitive Aromatics and Heteroaromatics*, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1302-1305.
- [84] R. Jana, R. Trivedi and J. A. Tunge, *Mild Decarboxylative Allylation of Coumarins*, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3434-3436.
- [85] C. Y. Liang and S. Krimm, *INFRARED SPECTRA OF HIGH POLYMERS .6. POLYSTYRENE*, *Journal of Polymer Science* **1958**, 27, 241-254.
- [86] J. S. Ness, J. C. Brodil, F. S. Bates, S. F. Hahn, D. A. Hucul and M. A. Hillmyer, *Molecular weight effects in the hydrogenation of model polystyrenes using platinum supported on wide-pore silica*, *Macromolecules* **2002**, 35, 602-609.
- [87] S. Wang, Q. Wang, X. R. Fan, J. Xu, Y. Zhang, J. G. Yuan, H. L. Jin and A. Cavaco-Paulo, *Synthesis and characterization of starch-poly(methyl acrylate) graft copolymers using horseradish peroxidase*, *Carbohydr. Polym.* **2016**, 136, 1010-1016.
- [88] A. S. G. Magalhaes, M. P. A. Neto, M. N. Bezerra, N. Ricardo and J. P. A. Feitosa, *Application of FTIR in the determination of acrylate content in poly(sodium acrylate-co-acrylamide) superabsorbent hydrogels*, *Quim. Nova* **2012**, 35, 1464-1467.